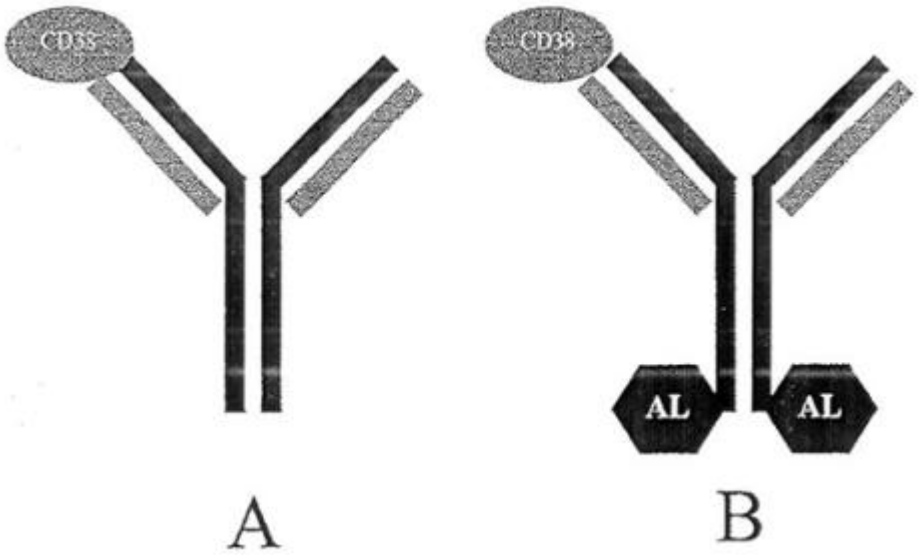
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0031307**
(51)[7] **C07K 16/28**; C07K 14/00
(13) **B**

(21) 1-2015-04483
(22) 29/04/2013
(86) PCT/US2013/038659 29/04/2013
(87) WO2014/178820 06/11/2014
(45) 25/03/2022 408
(43) 25/01/2016 334A
(73) TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD. (AU)
Level 2, 37 Epping Road, Macquarie Park, NSW, 2113, Australia
(72) CLARKE, Adam (AU); POLLARD, Matthew (AU); DOYLE, Anthony, Gerard (AU); BEHRENS, Collette (AU); YAMAGISHI, Tetsuo (JP); WILSON, David, S. Jr. (US); POGUE, Sarah, L. (US); TAURA, Tetsuya (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHÁNG THỂ GẮN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI CD38, CẤU TRÚC DUNG HỢP KHÁNG THỂ KHÁNG CD38 - INTERFERON ALPHA-2B ĐÃ ĐƯỢC LÀM SUY YẾU VÀ CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, cũng như cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 - interferon alpha-2b chứa các kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, được dung hợp với protein interferon alpha-2b đã được làm suy yếu và chế phẩm chứa chúng. Các cấu trúc dung hợp kháng CD38 - interferon alpha-2b đã được làm suy yếu này có thể được sử dụng để ức chế sự tăng sinh các tế bào ung thư biểu hiện đồng thời cả CD38 và thụ thể đối với IFN-alpha2b, cũng như là để gây ra sự chết có lập trình từ trước ở các tế bào này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực công nghệ kháng thể. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, cũng như các cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b bao gồm các kháng thể này và các phối từ interferon-alpha đã được làm suy yếu, chế phẩm chứa chúng và mô tả các phương pháp điều trị bằng cách sử dụng các cấu trúc này. Trong các cấu trúc này, các kháng thể hướng các phối tử đến các tế bào mà biểu hiện cả CD38 và các thụ thể đối với các phối tử này, và interferon-alpha đã được làm suy yếu làm giảm quá trình phát tín hiệu interferon ở các tế bào không biểu hiện CD38.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các công bố khác nhau, bao gồm các bằng sáng chế, các đơn sáng chế đã được công bố, các bài báo chuyên môn, các bài báo học thuật, và các số lưu trữ gen hoặc protein được nêu dưới đây.

CD38 là glycoprotein chuyển qua màng tuýp II có dung lượng 46kDa. Nó có một đuôi tế bào chất đầu tận cùng N là ngắn gồm 20 axit amin, một chuỗi xoắn đơn chuyển qua màng và một miền ngoại bào dài gồm 256 axit amin. Nó được biểu hiện trên bề mặt của nhiều tế bào miễn dịch bao gồm các tế bào T dương tính với CD4 và CD8, các tế bào B, các tế bào tiêu diệt tự nhiên (tế bào NK), bạch cầu đơn nhân, các tế bào sinh chất và trên một tỷ lệ đáng kể các tế bào tiền thân tủy xương bình thường. Trong một số trường hợp, sự biểu hiện của CD38 ở tế bào lympho có thể phụ thuộc vào trạng thái biệt hóa và hoạt hóa của tế bào, chẳng hạn, các tế bào T và B không hoạt động tích cực có thể âm tính trong khi tế bào lympho chưa trưởng thành và đã được hoạt hóa có thể phần lớn là dương tính với sự biểu hiện CD38. Sự biểu hiện ARN thông tin CD38 đã được phát hiện ở các cơ quan không tạo máu như tụy, não, lá lách và gan (Koguma, T. (1994) Biochim. Biophys. Acta 1223:160).

CD38 là enzym ngoại bào đa chức năng tham gia vào quá trình phát tín hiệu chuyển qua màng và bám dính tế bào. Nó còn được biết đến như là ADP ribose hydrolaza vòng do nó có thể biến đổi do NAD^+ và $NADP^+$ thành cADPR, ADPR và NAADP, tùy thuộc vào độ pH ngoại bào. Các sản phẩm này gây ra sự dịch chuyển Ca^{2+} bên trong tế bào, điều này có thể dẫn đến sự tyrosin phosphoryl hóa và sự hoạt hóa tế bào. CD38 cũng là thụ thể mà có thể tương tác với phối tử CD31. Sự hoạt hóa

thụ thể nhờ CD31 dẫn đến các sự kiện nội bào bao gồm sự dịch chuyển Ca^{2+}, sự hoạt hóa, sự tăng sinh, biệt hóa và sự di cư tế bào.

CD38 được biểu hiện ở mức cao trên các tế bào đa u tủy, trong hầu hết các trường hợp bạch cầu lympho cấp tính dòng tế bào T và B, một số trường hợp bạch cầu tủy bào cấp tính, u lympho tế bào vùng trung tâm nang và u lympho lympho bào T. CD38 cũng được biểu hiện ở các tế bào bạch cầu lympho mạn tính dòng tế bào B (B-lineage chronic lymphoblastic leukemia- B-CLL). Trong một số trường hợp các bệnh nhân B-CLL mang dòng CD38+ được đặc trưng bởi một tiến trình lâm sàng không thuận lợi với giai đoạn bệnh tiến triển nặng hơn, đáp ứng tồi hơn với các phương pháp hóa trị liệu và có thời gian sống sót ngắn hơn. Việc sử dụng các kháng thể kháng CD38 đã được đề xuất để điều trị các bệnh ung thư biểu hiện CD38 và các bệnh máu ác tính. Vì vậy, có thể có lợi khi tạo ra các kháng thể kháng CD38 thay thế mà có các đặc tính sản xuất, độ ổn định và tính miễn dịch mong muốn.

Nhiều phối tử peptit và polypeptit đã được mô tả là thực hiện chức năng bằng cách tương tác với thụ thể trên bề mặt tế bào, và nhờ đó kích thích, ức chế, hoặc theo cách khác điều biến đáp ứng sinh học, thường tham gia vào con đường dẫn truyền tín hiệu bên trong tế bào mà mang thụ thể đã nêu. Ví dụ về các phối tử như vậy bao gồm các hormon peptit và polypeptit, cytokin, chemokin, các yếu tố sinh trưởng, và các yếu tố gây ra sự chết tế bào có lập trình từ trước.

Do có hoạt tính sinh học, nhiều phối tử trong số các phối tử này có các ứng dụng tiềm năng làm các chất trị liệu. Vài phối tử peptit hoặc polypeptit đã được phê chuẩn bởi các cơ quan pháp luật làm các sản phẩm trị liệu bao gồm, chẳng hạn, các hormon sinh trưởng dùng cho người, insulin, interferon (IFN)-alpha2b, IFN-alpha2a, IFNβ, erythropoietin, G-CSF và GM-CSF.

Mặc dù các phối tử này và các phối tử khác đã được chứng minh là có tiềm năng trong các ứng dụng trị liệu, chúng cũng có thể thể hiện tính độc khi được áp dụng cho người bệnh. Một nguyên nhân gây ra tính độc là ở chỗ hầu hết các phối tử này tác động đến các thụ thể trên các tế bào khác nhau, bao gồm cả những tế bào khác ngoài những tế bào gây ra hiệu quả trị liệu mong muốn. Hậu quả của việc hoạt hóa "sai đích" của các phối tử này là ở chỗ nhiều phối tử hiện không thích hợp để dùng làm tác nhân trị liệu do các phối tử này không thể được dùng ở các liều cao thích đáng để tạo ra hiệu quả trị liệu tối đa hoặc tối ưu đối với các tế bào đích mà gây ra hiệu quả trị liệu.

Ví dụ, từ giữa những năm 1980 đã biết rằng các interferon, cụ thể là IFN-alpha, có khả năng làm gia tăng sự chết có lập trình từ trước và làm giảm sự tăng sinh của một số tế bào ung thư. IFN-alpha đã được phê chuẩn bởi FDA để điều trị một số bệnh ung thư bao gồm u melanin, caxinom tế bào thận, u lympho tế bào B, đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy mạn tính (chronic myelogenous leukemia - CML) và bệnh bạch cầu tế bào lông. Tác động trực tiếp của IFN-alpha lên các tế bào ung thư được gây ra do IFN-alpha gắn trực tiếp vào thụ thể IFN tuýp I trên các tế bào này và kích thích sự chết có lập trình từ trước, sự biệt hóa đầu tận cùng hoặc làm giảm sự tăng sinh. Một tác động trực tiếp khác nữa của IFN-alpha lên các tế bào không ung thư là nhằm kích thích hệ miễn dịch, mà có thể tạo ra tác dụng chống ung thư bổ sung bằng cách khiến cho hệ miễn dịch loại bỏ khối u này.

Các hoạt tính sinh học này được gây ra bởi các thụ thể interferon tuýp I trên bề mặt của tế bào ung thư mà, khi được kích thích, sẽ khởi đầu các quá trình dẫn truyền tín hiệu khác nhau dẫn đến làm giảm sự tăng sinh và/hoặc sự cảm ứng biệt hóa đầu tận cùng hoặc sự chết có lập trình từ trước. Thụ thể interferon tuýp I này, tuy nhiên, cũng có mặt ở hầu hết các tế bào không phải tế bào ung thư. Sự hoạt hóa của thụ thể này trên các tế bào không phải tế bào ung thư bởi IFN-alpha gây ra sự biểu hiện của nhiều cytokin và chemokin tiền viêm, dẫn đến tính độc và các ảnh hưởng bất lợi. Tính độc này có thể gây ra các triệu chứng nghiêm trọng giống như cúm, ngăn cản việc cho đối tượng sử dụng liều lượng IFN-alpha ở mức tạo ra được hoạt tính chống tăng sinh và tiền-chết có lập trình từ trước tối đa ở tế bào ung thư.

Khi IFN-alpha2b được dùng để điều trị đa u tủy, tính hữu dụng của nó tập trung, ít nhất một phần, và việc gắn kết của nó với các thụ thể interferon tuýp I trên các tế bào myeloma, mà các thụ thể này khởi đầu sự chết có lập trình từ trước và/hoặc làm giảm sự tăng sinh và do đó hạn chế sự tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, không may là IFN này cũng gắn kết với các tế bào khỏe mạnh trong cơ thể, khởi sự nhiều đáp ứng tế bào khác, mà một số trong chúng là có hại.

Công bố của Ozzello (Breast Cancer Research và Treatment 25:265-76, 1993) mô tả việc tiếp hợp hóa học giữa IFN-alpha ở người với kháng thể hướng đích khối u, nhờ đó ấn định hoạt tính ức chế trực tiếp của IFN-alpha ở khối u bằng cách làm giảm tốc độ sinh trưởng của khối u, và chứng minh rằng thể tiếp hơn này có hoạt tính chống khối u trong mô hình ghép dị loài của bệnh ung thư ở người. Cơ chế của hoạt tính chống ung thư quan sát được là do tác dụng trực tiếp của IFN-alpha lên tế bào ung thư, do IFN-alpha ở người được sử dụng trong các thí nghiệm không tương tác đáng kể với thụ thể IFN tuýp I ở chuột, mà có thể dẫn đến tác dụng chống ung thư gián tiếp.

Do không có sự gắn kết của IFN-alpha của người với các tế bào của chuột, tính độc của thể tiếp hợp kháng thể-IFN-alpha tương ứng với INF-alpha tự do không được đánh giá.

Các kháng thể và IFN-alpha cũng có thể được liên kết với nhau ở dạng protein dung hợp. Ví dụ, WO 01/97844 mô tả sự dung hợp trực tiếp của IFN-alpha của người với các đầu tận cùng C của chuỗi nặng của IgG đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u CD20.

Nhìn chung, IFN có thể được hướng đích tế bào ung thư. Mặc dù phương pháp này có thể dẫn đến sự gia tăng hoạt tính của IFN đối với tế bào ung thư, nó không giải quyết hoàn toàn được vấn đề về hoạt tính không mong muốn của IFN đối với các tế bào khỏe mạnh. Việc dung hợp IFN-alpha với các đầu tận cùng C của chuỗi nặng của IgG có thể kéo dài thời gian bán hủy của IFN alpha dẫn đến các trường hợp bất lợi không mong muốn. Vì vậy, có nhu cầu làm giảm hoạt tính sai đích của thuốc trên cơ sở phối tử, đồng thời duy trì được tác dụng trị liệu "tại đích" của các phối tử này.

Trong tình trạng kỹ thuật, WO 2011/154453 bộc lộ kháng thể kháng CD38 ở người thích hợp để điều trị, còn được sử dụng kết hợp với interferon alpha 2b, WO 2012/092612 bộc lộ kháng thể kháng CD38 đơn dòng, biểu hiện ái lực thuộc khoảng nanomol và gây ra CDC (complement-dependent cytotoxicity - tính độc phụ thuộc bổ thể) và ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - tính độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể), US 2002/164788 bộc lộ kháng thể được làm giống như của người đặc hiệu đối với CD38, WO 2007/042309 bộc lộ các kháng theert ừ loài gặm nhấm, kháng thể khảm và kháng thể hoàn toàn từ người kháng CD38 và WO 2005/103083 bộc lộ kháng thể đối kháng ở người kháng CD38 gây ra ADCC và CDC và làm giảm sự phát triển mảnh ghép dị loài u tủy của người ở mô hình loài gặm nhấm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các kháng thể kháng CD38 , các cấu trúc bao gồm kháng thể kháng CD38 và IFN-alpha đã được làm suy yếu và chế phẩm chứa chúng. Các kháng thể này, bao gồm một hoặc nhiều đột biến trên các vùng thay đổi trên chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của chúng vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38, bao gồm CD38 được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào. Các kháng thể này có thể được dung hợp, chẳng hạn, với các dạng interferon alpha đã được làm suy yếu để tạo thành cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon đã được làm suy yếu.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, kháng thể này bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nặng mà bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ mà bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185.

Kháng thể theo khía cạnh thứ nhất có thể bao gồm vùng hằng định trên chuỗi nặng IgG1 ở người hoặc vùng hằng định trên chuỗi nặng IgG4 ở người. Vùng hằng định trên chuỗi nặng IgG4 ở người có thể bao gồm prolin ở vị trí 228 theo hệ thống đánh số EU. Vùng hằng định trên chuỗi nặng IgG4 ở người có thể bao gồm tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254, axit glutamic ở vị trí 256 của vùng hằng định theo hệ thống đánh số EU.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b, bao gồm: kháng thể theo khía cạnh thứ nhất; và interferon alpha-2b bao gồm sự thay thế alanin bằng axit aspartic, hoặc alanin bằng glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 168 của trình tự axit amin SEQ ID NO. 7.

Interferon alpha-2b có thể là interferon alpha-2b được cắt cụt ở đầu tận cùng N, tùy ý trong đó interferon alpha-2b được cắt cụt ở đầu tận cùng N này không có hai mươi ba axit amin ở đầu tận cùng N. Interferon alpha-2b này có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 649. Interferon alpha-2b này có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 651, hoặc trình tự axit amin SEQ ID NO: 647 hoặc SEQ ID NO: 650.

Theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, chế phẩm chứa kháng thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc cấu trúc theo khía cạnh thứ hai và chất mang dược dụng được đề xuất.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể theo khía cạnh thứ nhất, cấu trúc theo khía cạnh thứ hai hoặc chế phẩm theo khía cạnh thứ ba để dùng trong điều trị u lympho tế bào B, đa u tủy, u lympho không phải Hodgkin, bạch cầu tủy mạn tính, bạch cầu lympho mạn tính, hoặc bạch cầu tủy xương cấp tính.

Sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập mà gắn kết đặc hiệu với CD38 mà bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 559 và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 664. Sáng chế cũng đề xuất kháng thể được phân lập mà gắn kết đặc hiệu với CD38 bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 665 và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 666. Sáng chế cũng đề xuất kháng thể được phân lập mà gắn kết đặc hiệu với CD38 bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 739 và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 664. Trình tự axit amin SEQ ID

NO: 559 của vùng thay đổi trên chuỗi nặng không bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13. Trình tự axit amin SEQ ID NO: 664 của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ không bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14. Sáng chế cũng đề xuất kháng thể được phân lập mà gắn kết đặc hiệu với CD38 bao gồm chuỗi nặng CDR1 bao gồm trình tự axit amin, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 514 hoặc SEQ ID NO: 697, chuỗi nặng CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 698 hoặc SEQ ID NO: 737, và chuỗi nặng CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 hoặc SEQ ID NO: 738, và có thể còn bao gồm a chuỗi nhẹ CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 590 hoặc SEQ ID NO: 696, chuỗi nhẹ CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591 hoặc SEQ ID NO: 605, chuỗi nhẹ CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 587 hoặc SEQ ID NO: 594.

Vùng thay đổi trên chuỗi nặng có thể bao gồm trình tự axit amin of SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 720, SEQ ID NO: 721, SEQ ID NO: 722, SEQ ID NO: 723, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 741, SEQ ID NO: 742, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 730, SEQ ID NO: 731. Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 663. SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198 hoặc SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 701, SEQ ID NO: 704, SEQ ID NO: 705, SEQ ID NO: 706, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 710, SEQ ID NO: 711.

Kháng thể tốt hơn là có khả năng gắn kết với các tế bào dương tính với CD38. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 100nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 75nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 50nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 30nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 25nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 20nM.

Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 15nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 13nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 10nM.

Kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng, và tốt hơn là kháng thể hoàn toàn từ người. Kháng thể có thể bao gồm FAb. Kháng thể có thể bao gồm vùng ổn định IgG1 ở người hoặc vùng ổn định IgG4 ở người. Vùng ổn định IgG1 hoặc IgG4 có thể bao gồm tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254, và axit glutamic ở vị trí 256 theo hệ thống đánh số của EU. Vùng ổn định IgG4 có thể bao gồm prolin ở vị trí 228 theo hệ thống đánh số của EU, và prolin ở vị trí 228 này có thể đi cùng với tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254, và axit glutamic ở vị trí 256.

Theo một số khía cạnh, kháng thể được dung hợp với interferon alpha-2b đã được làm suy yếu. Interferon alpha-2b có thể bao gồm sự thay thế alanin ở vị trí 145 bằng glyxin hoặc axit aspartic, bao gồm interferon alpha-2b có trình tự axit amin SEQ ID NO: 649 hoặc SEQ ID NO: 651. Interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được dung hợp trực tiếp với các đầu tận cùng C của vùng ổn định của IgG1 hoặc IgG4, và kháng thể có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 658, hoặc SEQ ID NO: 694. Kháng thể, kể cả kháng thể được dung hợp với interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được bao gồm trong chế phẩm chứa chất mang dược dụng.

Sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa kháng thể và kháng thể được dung hợp với interferon alpha-2b đã được làm suy yếu. Polynucleotit này có thể bao gồm trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, hoặc SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 695 SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746. Polynucleotit có thể bao gồm vector. Vector có

thể được sử dụng, chẳng hạn, để biến nạp tế bào. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào đã biến nạp chứa polynucleotit này. Tế bào đã biến nạp có thể bao gồm tế bào của động vật có vú, tế bào nấm men, hoặc tế bào côn trùng

Sáng chế cũng đề xuất các tế bào ổn định mà biểu hiện các kháng thể này. Các tế bào biểu hiện kháng thể có thể là các tế bào của động vật có vú. Các tế bào được ưu tiên là các tế bào buồng trứng của chuột túi má Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary - CHO).

Sáng chế đề xuất kit chứa kháng thể được dung hợp với interferon alpha-2b đã được làm suy yếu. Sáng chế đề xuất kit bao gồm cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, và hướng dẫn để sử dụng cấu trúc này trong phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào khối u biểu hiện CD38 và thụ thể đối với interferon alpha-2b trên bề mặt của nó, hướng dẫn để sử dụng cấu trúc này trong phương pháp gây ra sự chết có lập trình từ trước ở tế bào khối u biểu hiện CD38 và thụ thể đối với interferon alpha-2b trên bề mặt của nó, hướng dẫn để sử dụng cấu trúc này trong phương pháp điều trị khối u chứa các tế bào biểu hiện CD38 và thụ thể đối với interferon alpha-2b trên bề mặt của chúng ở đối tượng cần điều trị, và tùy ý, chất mang dược dụng. Sáng chế đề xuất kit bao gồm các kháng thể kháng CD38, và kit này bao gồm kháng thể kháng CD38 và hướng dẫn để sử dụng kháng thể này trong phương pháp phát hiện tế bào khối u dương tính với CD38 trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng, kháng thể này tùy ý có thể được dung hợp với protein interferon alpha-2b đã được làm suy yếu.

Các cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được sử dụng làm chất trị liệu trong điều trị khối u chứa các tế bào biểu hiện CD38 và thụ thể đối với interferon alpha-2b trên bề mặt của chúng. Thông thường, phương pháp điều trị bao gồm việc cho đối tượng mang khối u sử dụng cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu với lượng hữu hiệu để điều trị khối u. Cấu trúc có thể bao gồm cấu trúc bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Đối tượng tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là động vật linh trưởng không phải người, và tốt nhất là loài người. Khối u có thể bao gồm u lympho tế bào B, đa u tủy, u lympho không phải Hodgkin, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính hoặc bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính.

Các kháng thể kháng CD38, tùy ý được dung hợp với protein interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, có thể được sử dụng trong phương pháp phát hiện CD38

hoặc tế bào khối u dương tính với CD38 trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng. Thông thường, phương pháp này bao gồm bước cho kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38 tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng và phát hiện phức hợp giữa kháng thể này và CD38 hoặc tế bào dương tính với CD38 trong mẫu mô. Mẫu mô có thể đã biết là chứa hoặc bị nghi ngờ là chứa các tế bào khối u dương tính với CD38. Mô có thể bao gồm máu hoặc tủy xương. Tế bào khối u dương tính với CD38 có thể là tế bào khối u lympho tế bào B dương tính với CD38, tế bào đa u tủy, tế bào u lympho không phải Hodgkin, tế bào bạch cầu tủy mạn tính, tế bào bạch cầu lympho mạn tính, hoặc tế bào bạch cầu tủy xương cấp tính. Đối tượng tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là động vật linh trưởng không phải người, và tốt nhất là loài người. Phương pháp này có thể bao gồm bước phân lập mẫu mô từ đối tượng. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước cho kháng thể tiếp xúc với mẫu mô mà không bao gồm các tế bào bất kỳ dương tính với CD38, chẳng hạn, để dùng làm mẫu đối chứng âm tính.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện ví dụ về cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon đã được làm suy yếu.

Các hình 2A và 2B thể hiện trình tự của vùng thay đổi trên chuỗi nặng của X02.1, các cấu trúc liên quan, và trình tự kháng thể dòng phôi tương đồng nhất. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Các hình 3A và 3B thể hiện trình tự của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ của X02.1, các cấu trúc liên quan, và trình tự kháng thể dòng phôi tương đồng nhất. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Các hình 4A-4D thể hiện trình tự của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ của A02.1 và các cấu trúc liên quan. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân

Hình 5 thể hiện trình tự thay đổi liên ứng trên chuỗi nặng của A02.1 và các cấu trúc liên quan. Vùng đóng khung chứa các CDR (như được chỉ ra) như được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat và hệ thống đánh số Chothia nâng cao. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được chỉ ra ở dạng chữ in đậm. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Chothia nâng cao được gạch chân.

Hình 6 thể hiện trình tự thay đổi liên ứng trên chuỗi nhẹ của A02.1 và các cấu trúc liên quan. Vùng đóng khung chứa các CDR (như được chỉ ra) như được xác định

bởi hệ thống đánh số Kabat và hệ thống đánh số Chothia nâng cao. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được chỉ ra ở dạng chữ in đậm. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Chothia nâng cao được gạch chân

Các hình 7A-7C thể hiện trình tự của vùng thay đổi trên chuỗi nặng của vùng thay đổi trên chuỗi nặng được làm giống như ở người. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Các hình 8A-8C thể hiện trình tự của vùng thay đổi trên chuỗi nặng của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ được làm giống như ở người. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Các hình 9A và 9B thể hiện chuỗi nặng thay đổi của A10.0 và các cấu trúc liên quan. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Các hình 10A và 10B thể hiện chuỗi nhẹ thay đổi của A10.0 và các cấu trúc liên quan. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được gạch chân.

Hình 11 thể hiện trình tự thay đổi liên ứng trên chuỗi nặng của A10.0 và các cấu trúc liên quan. Vùng đóng khung chứa các CDR (như được chỉ ra) như được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat và hệ thống đánh số Chothia nâng cao. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được chỉ ra ở dạng chữ in đậm. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Chothia nâng cao được gạch chân.

Hình 12 thể hiện trình tự thay đổi liên ứng trên chuỗi nhẹ của A10.0 và các cấu trúc liên quan. Vùng đóng khung chứa các CDR (như được chỉ ra) như được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat và hệ thống đánh số Chothia nâng cao. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat được chỉ ra ở dạng chữ in đậm. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Chothia nâng cao được gạch chân.

Hình 13 thể hiện hoạt tính gắn kết của biến thể A02.1 với dòng tế bào đa u tủy ARP-1 biểu hiện CD38 như được xác định bởi phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Hình 14 thể hiện hoạt tính gắn kết của biến thể A02.1 với dòng tế bào đa u tủy NCI-H929 biểu hiện CD38 như được xác định bởi phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Các hình 15 và 16 thể hiện hoạt tính chống tăng sinh của biến thể A02.1 trên dòng tế bào đa u tủy ARP-1. Isotyp A là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm sự tăng sinh tế bào).

Hình 17 thể hiện hoạt tính chống tăng sinh của IFN-alpha2b (Intron A) so với A02.1 và A10.0 và các kháng thể chưa được dung hợp tương ứng của chúng X02.1 và X10.0 trên dòng tế bào đa u tủy ARP-1. Isotyp A là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm sự tăng sinh tế bào).

Hình 18 thể hiện sự thay đổi số lần tương ứng của sản lượng Annexin V trong dòng tế bào đa u tủy biểu hiện CD38 NCI-H929 khi được xử lý với A02.1 và A10.0 và các kháng thể chưa được dung hợp tương ứng của chúng X02.1 và X10.0 trong 24 giờ so với mẫu đối chứng chưa xử lý. Isotyp A là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm Annexin V).

Hình 19 thể hiện sự thay đổi số lần tương ứng của sự hoạt hóa caspaza trong dòng tế bào đa u tủy H929 biểu hiện CD38 củaIFN-alpha2b (Intron A) đối với A02.1 và các cấu trúc liên quan so với các tế bào chưa được xử lý. Isotyp 145D là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (thử nghiệm caspaza).

Hình 20 thể hiện hoạt tính hướng sai đích của IFN-alpha2b (Intron A) đối với A02,6 và A02,6 được dung hợp với IFN-alpha2b kiểu hoang (A02,6 (wt. IFN)) ở các tế bào ấm tính với CD38. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (HEK-BLUE™).

Hình 21 thể hiện sự thay đổi số lần tương ứng của sản lượng Annexin V trong dòng tế bào đa u tủy H929 biểu hiện CD38 giữa các kiểu phụ IgG1 và IgG4 của các cấu trúc protein dung hợp kháng CD38-IFN-alpha đã được làm suy yếu. Isotype A là kháng thể IgG4 không đặc hiệu được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Các kháng thể A02.12 và A10.0 chứa vùng ổn định IgG4 được dung hợp với IFN-alpha đã được làm suy yếu trong khi A02.112 và A10.59 chứa vùng ổn định IgG1 được dung hợp với IFN-alpha đã được làm suy yếu. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm Annexin V/7AAD).

Hình 22 thể hiện hoạt tính gắn kết của biến thể A10.0 với dòng tế bào đa u tủy NCI-H929 biểu hiện CD38 như được xác định bởi phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Hình 23 thể hiện sự hoạt hóa caspaza trong dòng tế bào đa u tủy H929 biểu hiện CD38 của A10.0 và A10.38 so với các tế bào chưa được xử lý. Isotype A là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với IFN đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (thử nghiệm caspaza).

Hình 24 thể hiện sự thay đổi số lần tương ứng của sự hoạt hóa caspaza trong dòng tế bào đa u tủy H929 biểu hiện CD38 bởi biến thể A10.0 so với các tế bào chưa được xử lý. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (thử nghiệm caspaza).

Hình 25 thể hiện sự thay đổi số lần tương ứng của sản lượng Annexin V trong dòng tế bào đa u tủy H929 biểu hiện CD38 bởi biến thể A10.0. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm Annexin V/7AAD).

Hình 26 thể hiện hoạt tính chống tăng sinh của IFN-alpha2b (Intron A) so với A02,6, A10.0, A10.38 và các cấu trúc kháng thể khảm A10A2.0 bố mẹ ở dòng tế bào lympho Daudi của Burkitt. Isotype A là kháng thể có tính đặc hiệu không thích đáng được dung hợp với IFN đã được làm suy yếu để làm mẫu đối chứng. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ (Thử nghiệm sự tăng sinh tế bào).

Hình 27 thể hiện tác dụng của A10.0 đã được làm giống như ở người so với tác dụng của cấu trúc kháng thể khảm A10A2.0 bố mẹ-interferon đã được làm suy yếu đối với sự sinh trưởng của khối u tủy H929 dưới da ở chuột nhắt SCID. Đường gắn nhãn "giai đoạn điều trị" thể hiện khoảng thời gian điều trị bằng hợp chất.

Hình 28 thể hiện hoạt tính IFN hướng đích kháng nguyên không phải kháng thể của biến thể A10.0 được dung hợp với cùng protein IFN-alpha2b đã được làm suy yếu. Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ ("thử nghiệm hướng sai đích"- thử nghiệm gen thông báo iLite).

Hình 29 thể hiện hoạt tính "hướng sai đích" của IFN-alpha2b (Intron A) so với biến thể A10.0 và kháng thể khảm A10A2.0 bố mẹ được dung hợp với IFN-alpha2b kiểu hoang (thể khảm A10A2.0 (wt.IFN)). Chi tiết của thử nghiệm này được mô tả trong phần ví dụ ("thử nghiệm hướng sai đích"- HEK-BLUE™).

Hình 30 thể hiện trình tự liên ứng thay đổi trên chuỗi nặng của X910/12-HC-L0- Interferon-alpha (A145D) IgG4 và các trình tự liên quan. Vùng đóng khung chứa các CDR (như được chỉ ra) như được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat và hệ thống đánh số Chothia nâng cao. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat

được chỉ ra ở dạng chữ in đậm. Các CDR được xác định bởi hệ thống đánh số Chothia nâng cao được gạch chân.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ khác nhau liên quan đến các khía cạnh của sáng chế được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ này được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực, trừ khi có quy định khác. Các thuật ngữ được định nghĩa cụ thể khác được hiểu theo cách phù hợp với định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả.

Thuật ngữ đối tượng và bệnh nhân được sử dụng thay cho nhau và bao gồm động vật bất kỳ. Tốt hơn là động vật có vú, bao gồm động vật có vú nuôi trong nhà và động vật có vú nuôi trong trang trại, cũng như là động vật gặm nhấm, bao gồm chuột nhắt, thỏ, và chuột cống, và các động vật gặm nhấm khác. Tốt hơn nữa là động vật linh trưởng không phải người, như khỉ Cynomolgus, và tốt nhất là người.

Phân tử như kháng thể được "phân lập" nếu nó được biến đổi và/hoặc được lấy ra khỏi môi trường tự nhiên của nó bằng tay người.

Như được sử dụng ở đây, các dạng số ít "một" và dạng xác định bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ ra một cách chính xác theo cách khác.

Cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này mà gắn kết đặc hiệu với CD38 và được dung hợp với protein interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, bao gồm interferon alpha-2b có SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 650, hoặc SEQ ID NO: 651. Theo một số khía cạnh, việc dung hợp một protein interferon alpha-2b chưa được đột biến, như SEQ ID NO: 7, với kháng thể kháng CD38 làm suy yếu hoạt tính sinh học của phân tử interferon này. Trong bản mô tả này, interferon đã được làm suy yếu, interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, IFN-alpha2b A145D, và IFN-alpha2b A145G được sử dụng thay cho nhau.

Tính đặc hiệu không nhất thiết phải là tên gọi tuyệt đối mà có thể là một thuật ngữ tương đối biểu thị mức độ chọn lọc của cấu trúc protein dung hợp kháng thể IFN-alpha đối với một tế bào dương tính với kháng nguyên so với một tế bào âm tính với kháng nguyên. Tính đặc hiệu của một cấu trúc protein dung hợp kháng thể IFN-alpha đối với một tế bào dương tính với kháng nguyên được gây ra bởi vùng thay đổi của kháng thể, và thường là bởi vùng xác định bổ trợ (complementarity determining

regions - CDR) của kháng thể. Cấu trúc có thể có tính đặc hiệu đối với các tế bào dương tính với kháng nguyên gấp 100 lần so với các tế bào âm tính với kháng nguyên.

CD38 ở người bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1, và CD38 ở khỉ đầu chó bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2.

Cũng quan sát thấy rằng interferon-alpha2b có thể được làm suy yếu về mặt hoạt tính sinh học của nó, nhờ việc gắn kết interferon với thụ thể interferon trên bề mặt tế bào bằng cách đưa những thay đổi axit amin nhất định vào trình tự protein này. Phân tử interferon đã được làm suy yếu có thể được dung hợp với các kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với CD38, sao cho kháng thể này có thể đóng vai trò làm phương tiện phân phối interferon đã được làm suy yếu đến các tế bào dương tính với CD38 với việc tạo ra sự giảm hoạt tính interferon hướng sai đích được gây ra bởi phân tử interferon đã được làm suy yếu này. Cũng đã nhận thấy rằng việc dung hợp interferon đã được làm suy yếu với các kháng thể CD38 không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng gắn kết đặc hiệu của kháng thể với CD38 trên các tế bào biểu hiện CD38, bao gồm các tế bào trên cơ thể động vật. Cũng đã nhận thấy rằng các biến thể của các kháng thể CD38 có thể được thiết kế và được biểu hiện sao cho các kháng thể này có tính sinh miễn dịch giảm và độ ổn định và thời gian bán thải gia tăng mà không làm giảm đáng kể tính đặc hiệu hoặc ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên CD38. Các kháng thể biến thể này có thể được dung hợp với interferon đã được làm suy yếu.

Theo đó, các kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với CD38 được đề xuất. Cũng đã nhận thấy rằng các kháng thể kháng CD38 như vậy có thể được dùng làm phương tiện phân phối đối với các phối tử đã được làm suy yếu như interferon alpha. Không nhằm mục đích giới hạn bởi nguyên lý hoặc cơ chế hoạt động bất kỳ, người ta tin rằng các kháng thể hướng interferon alpha đến vị trí mà chúng gắn với các tế bào dương tính với CD38, ở đó interferon này có thể tương tác với thụ thể của nó. Người ta cũng tin rằng kháng thể này, đóng vai trò làm phương tiện phân phối, sẽ bù lại khả năng đã bị giảm đi của phân tử interferon này trong việc gắn kết với thụ thể của nó. Theo nghĩa này, interferon đã được làm suy yếu có khả năng tương tác giảm với thụ thể của nó trên các tế bào khỏe mạnh và đặc biệt là các tế bào mà không biểu hiện CD38. Người ta cũng tin rằng bằng cách đưa interferon đã được làm suy yếu này vào gần hơn với thụ thể của nó trên các tế bào dương tính với CD38, các kháng thể này có thể gia tăng khả năng gắn kết giữa interferon đã được làm suy yếu với thụ thể liên quan của nó và gây ra tác dụng trị liệu, đồng thời vẫn thể hiện khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn là giảm đối với các tế bào khỏe mạnh mà không biểu hiện CD38.

Các kháng thể có thể là đa dòng, nhưng theo một vài khía cạnh, các kháng thể này không phải đa dòng. Tốt hơn là các kháng thể là đơn dòng. Tốt hơn là các kháng thể là các kháng thể với chiều dài đầy đủ. Các kháng thể với chiều dài đầy đủ thường bao gồm chuỗi nặng vùng thay đổi và chuỗi nhẹ vùng thay đổi. Các kháng thể có thể bao gồm các dẫn xuất hoặc các đoạn hoặc các phần của các kháng thể mà vẫn có tính đặc hiệu gắn kết kháng nguyên, và cũng tốt hơn là vẫn có hầu hết hoặc toàn hộ ái lực, của phân tử kháng thể bố mẹ (chẳng hạn, tính đặc hiệu đối với CD38). Ví dụ, các dẫn xuất có thể bao gồm ít nhất một vùng thay đổi (vùng thay đổi trên chuỗi nặng hoặc vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ). Các ví dụ khác về dẫn xuất và các đoạn kháng thể thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể với tính đặc hiệu đa epitop, các kháng thể đặc hiệu kép, các kháng thể đa đặc hiệu, diabodies, các phân tử chuỗi đơn, cũng như là các phân tử FAb, F(Ab')2, Fd, Fabc, và Fv, các kháng thể chuỗi đơn (Sc), các kháng thể chuỗi đơn Fv (scFv), các chuỗi nhẹ của kháng thể riêng biệt, các chuỗi nặng của kháng thể riêng biệt, thể dung hợp giữa các chuỗi kháng thể và các phân tử khác, các monome hoặc dime của chuỗi nặng, các monome hoặc dime của chuỗi nhẹ, các dime bao gồm một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ, và các multime khác. Các kháng thể Fv chuỗi đơn có thể là đa trị. Tất cả các isotyp kháng thể có thể được sử dụng để sản xuất các dẫn xuất, các đoạn, và các phần kháng thể. Các dẫn xuất, các đoạn, và/hoặc các phần kháng thể có thể được tạo ra theo cách tái tổ hợp và được biểu hiện bởi các loại tế bào bất kỳ, sinh vật chưa có nhân điển hình hoặc sinh vật có nhân điển hình.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập có teher dùng để chỉ kháng thể đơn dòng mà IFN-alpha, hoặc IFN-alpha đã được làm suy yếu, được dung hợp với các đầu tận cùng C của vùng ổn định chuỗi nặng IgG của nó. Khi kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu gắn kết với CD38 và IFN-alpha là IFN-alpha 2b đã được làm suy yếu, kháng thể phân lập được còn được đề cập đến như là protein dung hợp kháng CD38 IFN-alpha đã được làm suy yếu, hoặc cấu trúc dung hợp kháng CD38 IFN-alpha đã được làm suy yếu trong bản mô tả này.

Ở kháng thể với chiều dài đầy đủ, mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nặng (trong bản mô tả này được viết tắt là HCVR hoặc VH) và vùng ổn định trên chuỗi nặng. Vùng ổn định trên chuỗi nặng bao gồm ba miền, CH1, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này được viết tắt là LCVR hoặc VL) và vùng ổn định trên chuỗi nhẹ. Vùng ổn định trên chuỗi nhẹ bao gồm một miền, CL. Các vùng VH và VL có thể được chia tiếp thành các vùng siêu biến, được gọi là vùng xác định bổ trợ (CDR), đặt rải rác với các vùng mà được

bảo toàn hơn, được gọi là các vùng khung (FWR hoặc FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn FWR, được sắp xếp từ các đầu tận cùng amino đến các đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FWR1, CDR1, FWR2, CDR2, FWR3, CDR3, FWR4. Thông thường, đặc tính gắn kết kháng nguyên của một kháng thể dường như ít bị xáo trộn bởi sự thay đổi trình tự FWR hơn so với sự thay đổi trình tự CDR. Các phân tử globulin miễn dịch có thể thuộc loại bất kỳ (chẳng hạn, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), lớp bất kỳ (chẳng hạn, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgAl và IgA2) hoặc phân lớp bất kỳ.

Các kháng thể có thể có nguồn gốc từ loài bất kỳ. Ví dụ, các kháng thể có thể là kháng thể chuột nhắt, chuột cống, dê, ngựa, lợn, bò, lạc đà, gà, thỏ, lừa, lạc đà không bướu, lạc đà một bướu, cá mập, hoặc các kháng thể người, cũng như là các kháng thể từ các loài động vật bất kỳ khác. Để sử dụng trong điều trị cho người, các kháng thể có nguồn gốc không phải từ người có thể được làm thay đổi về mặt cấu trúc để sinh kháng thể ít hơn khi sử dụng cho bệnh nhân, bao gồm bằng cách khảm hoặc làm giống với người hoặc rất giống với người.

Các kháng thể có thể là các kháng thể được làm giống với người. Các kháng thể được làm giống với người là các kháng thể trong đó axit amin trực tiếp tham gia vào việc gắn kết kháng nguyên, nghĩa là, vùng xác định bổ trợ (CDR), và trong một số trường hợp các vùng khung (FWR), hoặc các phần của nó, của các chuỗi nặng và/hoặc nhẹ là không có nguồn gốc từ người, trong khi phần axit amin còn lại trong kháng thể là từ người hoặc theo cách khác có nguồn gốc từ người, nghĩa là, khung protein của kháng thể người. Các kháng thể được làm tương thích với người cũng bao gồm các kháng thể trong đó một hoặc nhiều gốc của protein người được biến đổi bởi một hoặc nhiều sự thay thế axit amin và/hoặc một hoặc nhiều gốc FWR của protein người được thay bằng các gốc không phải từ người tương ứng. Các kháng thể được làm tương thích với người cũng có thể bao gồm các gốc mà được tìm ra trong kháng thể người hoặc trong kháng thể không từ người. Kháng thể được làm tương thích với người có thể là kháng thể được làm siêu tương thích với người, chẳng hạn, như được mô tả trong patent Mỹ số No. 7,732,578. Các kháng thể có thể là các kháng thể khảm được làm tương thích với người.

Các kháng thể là kháng thể hoàn toàn từ người được đặc biệt ưu tiên. Các kháng thể hoàn toàn từ người là các kháng thể mà ở đó toàn bộ phân tử là từ người hoặc theo cách khác có nguồn gốc từ người, hoặc bao gồm trình tự axit amin giống với dạng kháng thể từ người. Các kháng thể hoàn toàn từ người bao gồm các kháng thể thu được từ thư viện gen V ở người, chẳng hạn, các kháng thể mà ở đó các gen từ

người mã hóa các vùng thay đổi của các kháng thể này được biểu hiện theo cách tái tổ hợp. Các kháng thể hoàn toàn từ người có thể được biểu hiện ở các sinh vật khác (chẳng hạn, chuột nhắt và công nghệ từ các loài khác với chuột) hoặc các tế bào từ các sinh vật khác được biến nạp với các gen mã hóa các kháng thể người. Tuy nhiên, các kháng thể hoàn toàn từ người có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự từ người, *chẳng hạn*, đột biến được đưa vào một cách ngẫu nhiên hoặc đột biến định hướng điểm.

Các kháng thể có thể là các kháng thể với chiều dài đầy đủ thuộc lớp bất kỳ, chẳng hạn, IgG1, IgG2 or IgG4. Miền ổn định của các kháng thể này tốt hơn là từ người. Các vùng thay đổi của các kháng thể có thể có nguồn gốc không phải từ người, hoặc tốt hơn là có nguồn gốc từ người hoặc được làm tương thích với người. Các đoạn kháng thể cũng có thể được sử dụng thay cho các kháng thể với chiều dài đầy đủ.

Các kháng thể có thể là minibody. Các minibody bao gồm các kiểu nhỏ của các kháng thể nguyên vẹn mà mã hóa các yếu tố thiết yếu trong chuỗi đơn của kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ, minibody có thể bao gồm các miền VH và VL của kháng thể nguyên thể được dung hợp với vùng bản lề và miền CH3 của phân tử globulin miễn dịch.

Kháng thể có thể bao gồm khung protein không bắt nguồn từ globulin miễn dịch Ví dụ, có thể tham khảo tài liệu (Ku & Schutz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556, 1995) mô tả protein dạng bó gồm bốn chuỗi xoắn cytochrome b562 có hai vòng ngẫu nhiên để tạo ra các CDR, được lựa chọn để gắn kết kháng nguyên.

Các biến thể trình tự có trong tự nhiên có thể tồn tại trong các các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ và các gen mã hóa chúng, và vì vậy, chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ mong muốn tìm ra một số biến thể trong trình tự axit amin, hoặc gen mã hóa chúng, của các kháng thể được mô tả và được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Các biến thể này tốt hơn là vẫn giữ được đặc tính gắn kết duy nhất (nghĩa là, tính đặc hiệu và ái lực) của kháng thể bố mẹ. Sỡ dĩ có mong muốn như vậy một phần là do sự thoái hóa của mã di truyền, cũng như là sự phát triển của các biến thể trình tự axit amin bảo toàn đã biết, mà nó không làm biến đổi đáng kể bản chất của protein được mã hóa. Theo đó, các biến thể này và các thể tương đồng về cơ bản được xem là giống nhau và được bao hàm trong phạm vi của bản mô tả này. Vì vậy, các kháng thể bao gồm các biến thể có một hoặc nhiều sự thế, sự xóa đoạn, sự bổ sung, hoặc sự thay thế các axit amin mà vẫn giữ được đặc tính sinh học (nghĩa là, tính đặc hiệu gắn kết và ái lực gắn

kết) của các kháng thể bố mẹ. Các biến thể tốt hơn là bảo toàn, nhưng có thể là không bảo toàn.

Các vị trí axit amin được quy cho CDR và FWR có thể được xác định theo tài liệu Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 và 1991 (trong bản mô tả này còn được gọi là hệ thống đánh số Kabat). Ngoài ra, các vị trí axit amin được quy cho CDR và FWR có thể được xác định theo tài liệu Enhanced Chothia Numbering Scheme (http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html). Vùng ổn định trên chuỗi nặng của kháng thể có thể được xác định bởi hệ thống đánh số EU (Edelman, GM *et al.* (1969)., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85).

Theo hệ thống đánh số của Kabat, VH FWR và CDR có thể được định vị như sau: các gốc 1-30 (FWR1), 31-35 (CDR1), 36-49 (FWR2), 50-65 (CDR2), 66-94 (FWR3), 95-102 (CDR3) và 103- 113 (FWR4), và VL FWR và CDR được định vị như sau: các gốc 1–23 (FWR1), 24-34 (CDR1), 35-49 (FWR2), 50-56 (CDR2), 57-88 (FWR3), 89-97 (CDR3) và 98-107 (FWR4). Trong một số trường hợp, các vùng thay đổi có thể có chiều dài gia tăng và theo hệ thống đánh số Kabat một số axit amin có thể được định rõ bởi một số được theo sau bởi một chữ cái. Bản mô tả này không giới hạn ở các FWR và CDR như được xác định bởi hệ thống đánh số Kabat, mà còn bao gồm tất cả các hệ thống đánh số, kể cả hệ thống đánh số hợp với quy tắt tiêu chuẩn hoặc hệ thống đánh số của Chothia và đồng tác giả trong tài liệu: (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17; Chothia*et al.* (1989) Nature 342:877-83; và/hoặc Al-Lazikani *et al.* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-48; hệ thống đánh số của Honnegher và đồng tác giả trong tài liệu: (2001) J. Mol. Biol., 309:657-70; hoặc hệ thống IMGT được thảo luận trong tài liệu: Giudicelli *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25:206-11. Các CDR có thể được xác định theo hệ thống đánh số Kabat.

Đối với các miền phụ CDR2 của chuỗi nặng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, theo hệ thống đánh số Kabat, năm axit amin đầu tận cùng C có thể không tham gia trực tiếp vào việc gắn kết kháng nguyên, và vì vậy, cần hiểu rằng một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số năm axit amin đầu tận cùng C này có thể được thế bằng một axit amin khác xuất hiện trong tự nhiên mà không gây ảnh hưởng bất lợi đáng kể đến việc gắn kết kháng nguyên. Đối với các miền phụ CDR1 của chuỗi nhẹ bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, theo hệ thống đánh số Kabat, bốn axit amin đầu tận cùng N có thể không tham gia trực tiếp vào việc gắn kết kháng nguyên, và vì vậy, cần hiểu rằng một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số bốn axit amin này có thể được thế bằng một axit amin khác xuất hiện trong tự nhiên mà không gây ảnh hưởng bất lợi đáng kể

đến việc gắn kết kháng nguyên Ví dụ, như được mô tả bởi Padlan *et al.* (1995) FASEB J. 9:133-139, năm axit amin đầu tận cùng C của CDR2 trên chuỗi nặng và/hoặc bốn axit amin đầu tận cùng N của CDR1 treen chuỗi nhẹ có thể không tham gia vào việc gắn kết kháng nguyên. Cả CDR2 trên chuỗi nặng và CDR1 trên chuỗi nhẹ đều có thể không tham gia trực tiếp vào việc gắn kết kháng nguyên.

Chất tương tự về mặt hóa học của các axit amin có thể được sử dụng trong các kháng thể được mô tả và/hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Việc sử dụng các chất tương tự về mặt hóa học của axit amin là hữu hiệu, chẳng hạn, để ổn định các phân tử khi cần để dùng cho đối tượng. Các chất tương tự của axit amin được dự tính trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng cải biến của mạch bên, sự kết hợp của các axit amin khoogn có trong tự nhiên và/hoặc các dẫn xuất của chúng trong quá trình tổng hợp peptit, polypeptit hoặc protein và việc sử dụng các chất liên kết ngang và các phương pháp khác lợi dụng sự ép buộc ềm ặt cấu tạo đối với các phân tử có protein hoặc các chất tương tự của chúng.

Các kháng thể có thể bao gồm các cải biến trước dịch mã hoặc các phần, mà có thể ảnh hưởng đến hoạt tính hoặc độ ổn định của kháng thể. Các cải biến hoặc các phần này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phần được metyl hóa, axetyl hóa, glycosyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, carboxyl hóa, và amit hóa và cá phần khác đã biết trong lĩnh vực. Các phần bao gồm nhóm hóa học bất kỳ hoặc tổ hợp của các nhóm thường được tìm thấy trong các phân tử globulin miễn dịch trong tự nhiên hoặc theo cách khác được bổ sung vào các kháng thể bằng hệ biểu hiện tái tổ hợp, bao gồm hệ biểu hiện sinh vật chưa có nhân điển hình và sinh vật có nhân điển hình.

Ví dụ về cải biến mạch bên được dự tính bởi bản mô tả này bao gồm cải biến của các nhóm amin như bằng cách alkyl hóa khử nhờ phản ứng với alđehyt sau đó khử với $NaBH_4$; amit hóa bằng metylaxetimiđat; axyl hóa bằng anhyđrit axetic; carbamoyl hóa các nhóm amin bằng xyanat; trinitrobenzyl hóa các nhóm amin bằng axit 2, 4, 6-trinitrobenzen sulfonic (TNBS); axyl hóa các nhóm amin bằng anhyđrit sucxinic và anhyđrit tetrahyđrophtalic; và pyriđoxyl hóa lysin bằng pyriđoxal-5-phosphat sau đó khử bằng $NaBH_4$.

Nhóm guaniđin của các gốc arginin có thể được cải biến bằng cách tạo ra các sản phẩm ngưng tụ dị vòng với các chất phản ứng như 2,3-butaneđion, phenylglyoxal và glyoxal.

Nhóm carboxyl có thể được cải biến bằng cách hoạt hóa carbođiimit nhờ sự tạo thành O-axylisoure sau đó tạo dẫn xuất tiếp theo, chẳng hạn, thành amit tương ứng.

Các nhóm sulfhyđryl có thể được cải biến bằng các phương pháp như carboxymetyl hóa bằng axit iođoaxetic hoặc iođoaxetamit; oxy hóa axit performic thành axit xysteic; tạo ra hỗn hợp đisulfit với các hợp chất thiol khác; phản ứng với maleimit, anhyđrit maleic hoặc các maleimit được thế khác; tạo ra các dẫn xuất thủy ngân bằng cách sử dụng 4-clomercuribenzoat, axit 4-clomercuriphenylsulfonic, phenylmercury clorua, 2-clomercuri-4-nitrophenol và các hợp chất chứa thủy ngân khác; carbamoyl hóa bằng xyanat ở độ pH kiềm.

Các gốc tryptophan có thể được cải biến bằng cách, chẳng hạn, oxy hóa bằng N-bromosucxinimit hoặc alkyl hóa vòng inđol bằng 2-hyđroxy-5-nitrobenzyl bromit hoặc sulfenyl halogenua. Mặt khác, các gốc tyrosin có thể được biến đổi bằng cách nitrat hóa bằng tetranitrometan để tạo thành dẫn xuất 3-nitrotyrosin.

Sự cải biến của vòng imiđazol của gốc histiđin có thể được theo sau bởi alkyl hóa bằng các dẫn xuất của axit iođoaxetic hoặc N-carbetoxyl hóa bằng đietylpyrocacbonat.

Các chất liên kết ngang có thể được sử dụng, chẳng hạn, để ổn định cấu hình 3D của các kháng thể và các cấu trúc này, bằng cách sử dụng các chất liên kết ngang 2 chức giống nhau như imiđo este hai chức có các nhóm đệm $(CH_2)n$ với n=1 đến n=6, glutaralđehyt, N-hyđroxysucxinimit este và các chất phản ứng hai chức khác nhau mà thường chứa một nhóm phản ứng amino như N-hyđroxysucxinimit và một nhóm phản ứng đặc hiệu khác như nhóm maleimiđo hoặc đithio (SH) hoặc carbođiimit (COOH).

Các kháng thể này có thể trưởng thành về mặt ái lực, hoặc có thể bao gồm các thay đổi về axit amin mà làm giảm tính sinh miễn dịch, chẳng hạn, bằng cách loại bỏ các motif gắn kết MHC lớp Ii được dự đoán. Tính hữu dụng trong trị liệu của các kháng thể được nêu trong bản mô tả này có thể được gia tăng hơn nữa bằng cách điều biến các đặc tính chức năng của chúng, như tính độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC), tính độc phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity - CDC), thời gian bán thải trong huyết thanh, phân bố sinh học và việc gắn kết với các thụ thể Fc hoặc tổ hợp của các đặc tính này. Sự cải biến này có thể đạt được bằng công nghệ protein, công nghệ glyco hoặc các phương pháp hóa học. Tùy thuộc vào ứng dụng trị liệu được đòi hỏi, có thể có lợi khi giảm hoặc tăng hoạt tính bất kỳ trong số các hoạt tính này. Ví dụ về công nghệ glyco sử dụng phương pháp Potelligent® là như được mô tả trong tài liệu Shinkawa T. *et al.* (2003) J. Biol. Chem. 278: 3466-73.

Các kháng thể có thể bao gồm các cải biến mà điều biến thời gian bán thải của nó trong huyết thanh và phân bố sinh học, bao gồm các cải biến mà điều biến tương tác của kháng thể với thụ thể Fc mới sinh (FcRn), thụ thể với vai trò chủ chốt trong việc bảo vệ IgG khỏi sự dị hóa, và duy trì nồng độ kháng thể cao trong huyết thanh. Các cải biến điều biến thời gian bán thải trong huyết thanh có thể xảy ra trong vùng Fc của IgG1 hoặc IgG4, bao gồm ba sự thay thế của M252Y/S254T/T256E (đánh số theo hệ thống đánh số của EU (Edelman, G.M. *et al.* (1969) Proc. Natl. Acad. USA 63, 78-85)), (chẳng hạn, SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 694), như được mô tả trong patent Mỹ số No. 7,083,784. Các thay thế khác có thể xảy ra ở các vị trí 250 và 428, *xem* patent Mỹ số No 7,217,797 chẳng hạn, cũng như là ở các vị trí 307, 380 và 434, xem WO 00/42072 chẳng hạn. Ví dụ về sự thế axit amin trong miền bảo toàn mà điều biến việc gắn kết với các thụ thể Fc và sau đó thực hiện chức năng được gây ra bởi các thụ thể này, bao gồm gắn kết FcRn và thời gian bán thải trong huyết thanh, như được mô tả trong các công bố đơn Mỹ số 2009/0142340, 2009/0068175, và 2009/0092599. Các kháng thể trần có thể không có nhóm lysin ở đầu tận cùng C của chuỗi nặng hoặc có nhóm lysin ở đầu tận cùng C của chuỗi nặng bị loại bỏ để làm giảm tính tính không đồng nhất. Sự thay thế S228P (theo hệ thống đánh số EU) ở IgG4 ở người có thể làm ổn định sự trao đổi nhánh kháng thể Fab in vivo (Labrin *et al.* (2009) Nature Biotechnology 27:8; 767-773).

Đã biết là các glycan liên kết với các phân tử kháng thể tác động đến tương tác giữa kháng thể với các thụ thể Fc và các thụ thể glycan và nhờ đó tác động đến hoạt tính kháng thể, bao gồm cả thời gian bán thải trong huyết thanh. Vì vậy, một số glycoform mà điều biến hoạt tính mong muốn của kháng thể có thể có lợi trong điều trị. Các phương pháp tạo ra glycoform nhờ kỹ thuật di truyền bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 6,602,684, 7,326,681, và 7,388,081 và Công bố đơn PCT số WO 08/006554. Theo cách khác, trình tự kháng thể có thể được cải biến để loại bỏ các vị trí gắn với glycoform tương ứng.

Các kháng thể có thể được đánh dấu hoặc được tiếp hợp với các nhóm hóa học hoặc sinh học phân tử bất kỳ. Các kháng thể đã đánh dấu có thể được dùng trong điều trị, chẩn đoán, hoặc các ứng dụng nghiên cứu cơ bản. Các chất đánh dấu/thể tiếp hợp như vậy có thể được phát hiện, như các chất các chất phát huỳnh quang, các chất đánh dấu phóng xạ, enzym, các protein huỳnh quang, và biotin. Các chất đánh dấu/thể tiếp hợp có thể là tác nhân hóa trị liệu, độc tố, các chất đồng vị, và các chất khác dùng để điều trị các tình trạng bệnh như tiêu diệt tế bào ung thư. Tác nhân hóa trị liệu có thể là tác nhân bất kỳ thích hợp cho mục đích mà kháng thể được sử dụng.

Các kháng thể có thể được tạo dẫn xuất bằng các nhóm bảo vệ/phong bế đã biết để ngăn ngừa sự tách loại do sự phân giải protein hoặc gia tăng hoạt tính hoặc độ ổn định.

Các kháng thể tốt hơn là có ái lực gắn kết đối với epitop trên CD38 mà bao gồm hằng số phân ly (Kd) nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-2} M. Theo một số phương án, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-3} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-4} M. Theo một số phương án, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-5} M. Theo các phương án khác nữa, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-6} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-7} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-8} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-9} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-10} M. Theo các phương án khác nữa, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-12} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-13} M. Theo các phương án khác, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-14} M. Theo các phương án khác nữa, Kd nhỏ hơn khoảng 1 x 10^{-15} M. Trị số ái lực dùng để chỉ các trị số thu được bằng các phương pháp tiêu chuẩn, bao gồm cộng hưởng plasmon bề mặt như phương pháp phân tích Biacore™ hoặc phương pháp phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Dip-and-Read Octet® Red 96 (Forte Bio).

Các kháng thể có thể bao gồm phân tử Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, hoặc IgG với chiều dài đầy đủ. Sáng chế đề xuất các kháng thể bất kỳ như vậy mà bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc ít nhất khoảng 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 659 hoặc SEQ ID NO: 665 hoặc SEQ ID NO: 736, với điều kiện là chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 659 hoặc biến thể của nó không bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13. Cũng cần hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong chuỗi nặng của chúng vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong chuỗi nặng, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong chuỗi nặng. Kháng thể có thể bao gồm chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc ít nhất khoảng 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 664 hoặc SEQ ID NO: 666, với điều kiện là chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 664 hoặc biến thể của

nó không bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14. Cần phải hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong chuỗi nhẹ của chúng vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 được giữ lại (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong chuỗi nhẹ, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong chuỗi nhẹ.

Chuỗi nặng FWR1 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 420, SEQ ID NO: 424, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 432, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 552, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 562, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 572, SEQ ID NO: 577 hoặc SEQ ID NO: 748, và chuỗi nặng FWR1 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 420, SEQ ID NO: 424, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 432, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 552, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 562, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 572, SEQ ID NO: 577 hoặc SEQ ID NO: 748. Chuỗi nặng FWR2 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 421, SEQ ID NO: 425, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 515 , SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 553, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 568,

SEQ ID NO: 573, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 749 hoặc SEQ ID NO: 750, và chuỗi nặng FWR2 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 421, SEQ ID NO: 425, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 515 , SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 553, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 573, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 749 hoặc SEQ ID NO: 750. Chuỗi nặng FWR3 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 435, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 530, SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 532, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 545, SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 560, SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 570, SEQ ID NO: 575, SEQ ID NO: 580, SEQ ID NO: 751 hoặc SEQ ID NO: 752 và chuỗi nặng FWR3 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, or ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 435, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 530, SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 532, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 545, SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 560, SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 570, SEQ ID NO: 575, SEQ ID NO: 580 ,SEQ ID NO: 751 hoặc SEQ ID NO: 752. Chuỗi nặng FWR4 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 546, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 556, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO: 566, SEQ ID

NO: 571, SEQ ID NO: 576, SEQ ID NO: 581 hoặc SEQ ID NO: 753, và chuỗi nặng FWR4 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 546, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 556, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO: 566, SEQ ID NO: 571, SEQ ID NO: 576, SEQ ID NO: 581 hoặc SEQ ID NO: 753. Cần phải hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong (các)vùng khung chuỗi nặng (FWR1, FWR2, FWR3, và/hoặc FWR4) vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 được giữ lại (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong (các)vùng khung chuỗi nặng, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong (các)vùng khung chuỗi nặng.

Chuỗi nặng CDR1 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 526, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 529, hoặc SEQ ID NO: 697 và chuỗi nặng CDR1 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, or ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 526, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 529, hoặc SEQ ID NO: 697. Chuỗi nặng CDR2 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 392, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 434, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 564, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 574, SEQ ID NO: 579, SEQ ID NO: 698 hoặc SEQ ID NO: 737 và chuỗi nặng CDR2 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất

khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 392, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 434, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 564, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 574, SEQ ID NO: 579, SEQ ID NO: 698 hoặc SEQ ID NO: 737. Chuỗi nặng CDR3 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 hoặc SEQ ID NO: 738 và chuỗi nặng CDR3 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 hoặc SEQ ID NO: 738. Cần phải hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong (các)vùng quyết định bổ trợ trên chuỗi nặng (CDR1, CDR2, và/hoặc CDR3) vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 được giữ lại (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong (các)vùng xác định bổ trợ trên chuỗi nặng, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong (các)vùng xác định bổ trợ trên chuỗi nặng.

Chuỗi nhẹ FWR1 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 436, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 582, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 614, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 634 hoặc SEQ ID NO: 638 và chuỗi nhẹ FWR1 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng

92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 436, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 582, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 614, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 634 hoặc SEQ ID NO: 638. Chuỗi nhẹ FWR2 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 584, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 615, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 635 hoặc SEQ ID NO: 639 và chuỗi nhẹ FWR2 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 584, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 615, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 635 hoặc SEQ ID NO: 639. Chuỗi nhẹ FWR3 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 320, SEQ ID NO: 323, SEQ ID

NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 440, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 586, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 636 hoặc SEQ ID NO: 640, và chuỗi nhẹ FWR3 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 320, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 440, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 586, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 636 hoặc SEQ ID NO: 640. Chuỗi nhẹ FWR4 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 504, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 637 hoặc SEQ ID NO: 641 và chuỗi nhẹ FWR4 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng

97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 504, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 637 hoặc SEQ ID NO: 641. Cần phải hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong (các)vùng khung chuỗi nhẹ (FWR1, FWR2, FWR3, và/hoặc FWR4) vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 được giữ lại (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong (các)vùng khung chuỗi nhẹ, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong (các)vùng khung chuỗi nhẹ.

Chuỗi nhẹ CDR1 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 385, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 608, hoặc SEQ ID NO: 696, và chuỗi nhẹ CDR1 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 385, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 608, hoặc SEQ ID NO: 696. Chuỗi nhẹ CDR2 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 315, SEQ ID

NO: 317, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 386, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 610 hoặc SEQ ID NO: 747, và chuỗi nhẹ CDR2 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 386, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 610 hoặc SEQ ID NO: 747. Chuỗi nhẹ CDR3 có thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 360, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 380, SEQ ID NO: 384, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 606 hoặc SEQ ID NO: 612, và chuỗi nhẹ CDR3 có thể bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 336, SEQ ID

NO: 340, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 360, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 380, SEQ ID NO: 384, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 606 hoặc SEQ ID NO: 612. Cần phải hiểu rằng các kháng thể chứa các thay đổi về axit amin trong (các)vùng quyết định bổ trợ trên chuỗi nhẹ (CDR1, CDR2, và/hoặc CDR3) vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với CD38. Hoạt tính gắn kết đặc hiệu CD38 được giữ lại (bao gồm cả ái lực) tốt hơn là gần bằng với hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) của kháng thể mà không có sự thay đổi axit amin bất kỳ trong (các)vùng xác định bổ trợ trên chuỗi nhẹ, mặc dù hoạt tính gắn kết (bao gồm cả ái lực) có thể là thấp hơn hoặc cao hơn kháng thể không có sự thay đổi axit amin nào trong (các)vùng xác định bổ trợ trên chuỗi nhẹ.

Kháng thể có thể chứa các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cụ thể. Các chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO: 659 có thể được cặp đôi với các chuỗi nhẹ bất kỳ có trình tự axit amin SEQ ID NO: 664, hoặc các chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO: 665 có thể được cặp đôi với các chuỗi nhẹ bất kỳ có trình tự axit amin SEQ ID NO: 666, hoặc chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO: 736 có thể được cặp đôi với các chuỗi nhẹ bất kỳ có trình tự axit amin SEQ ID NO: 664.

Các cặp chuỗi nhẹ thay đổi và chuỗi nặng thay đổi có thể bao gồm các cặp được chọn từ bảng sau:

Tên kháng thể	**Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)**	**Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)**
A02.10	19	14
A02.11	20	14
A02.112	34	65
A02.12	34	65
A02.13	35	65
A02.16	34	92
A02.17	34	93
A02.18	34	73
A02.19	34	74
A02.2	13	65

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A02.20	34	75
A02.21	34	76
A02.22	34	77
A02.23	34	78
A02.24	34	79
A02.25	34	80
A02.26	34	81
A02.27	34	82
A02.28	34	83
A02.29	34	84
A02.3	17	65
A02.30	34	85
A02.31	34	86
A02.32	34	87
A02.33	34	88
A02.34	34	89
A02.35	34	90
A02.36	34	91
A02.37	34	66
A02.38	34	113
A02.39	34	112
A02.4	18	65
A02.40	111	65
A02.41	110	65
A02.43	110	113
A02.44	111	112
A02.46	34	67
A02.47	34	68
A02.48	34	69
A02.49	34	70
A02.5	19	65
A02.50	34	71
A02.51	34	72

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A02.52	34	94
A02.53	34	95
A02.54	34	96
A02.55	34	97
A02.56	34	98
A02.57	34	99
A02.58	34	100
A02.59	34	101
A02.6	20	65
A02.60	34	102
A02.61	34	103
A02.62	34	104
A02.63	34	105
A02.64	34	106
A02.65	34	107
A02.66	34	108
A02.67	34	109
A02.8	17	14
A02.9	18	14
A10.1	165	161
A10.10	174	161
A10.11	175	161
A10.12	176	161
A10.13	177	161
A10.14	178	161
A10.15	179	161
A10.16	180	161
A10.17	156	181
A10.18	156	182
A10.19	156	183
A10.2	166	161
A10.20	156	184
A10.21	156	185

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A10.22	156	186
A10.23	156	187
A10.24	156	188
A10.25	156	189
A10.26	156	190
A10.27	156	191
A10.28	156	192
A10.29	156	193
A10.3	167	161
A10.30	156	194
A10.31	156	195
A10.32	156	196
A10.35	197	161
A10.36	156	198
A10.38	152	161
A10.39	152	181
A10.4	168	161
A10.40	152	182
A10.41	152	183
A10.42	152	184
A10.43	152	185
A10.44	152	186
A10.45	152	187
A10.46	152	188
A10.47	152	189
A10.48	152	190
A10.49	152	191
A10.5	169	161
A10.50	152	192
A10.51	152	193
A10.52	152	194
A10.53	152	195
A10.54	152	196

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A10.57	152	198
A10.59	156	161
A10.6	170	161
A10.7	171	161
A10.8	172	161
A10.9	173	161
A10A2.0 (khảm)	148	157
A10A2.1	149	158
A10A2.10	150	160
A10A2.11	150	161
A10A2.12	150	162
A10A2.13	150	163
A10A2.14	150	164
A10A2.15	151	158
A10A2.16	151	159
A10A2.17	151	160
A10A2.18	151	161
A10A2.19	151	162
A10A2.2	149	159
A10A2.20	151	163
A10A2.21	151	164
A10A2.22	152	158
A10A2.23	152	159
A10A2.24	152	160
A10A2.25	152	161
A10A2.26	152	162
A10A2.27	152	163
A10A2.28	152	164
A10A2.29	153	158
A10A2.3	149	160
A10A2.30	153	159
A10A2.31	153	160
A10A2.32	153	161

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A10A2.33	153	162
A10A2.34	153	163
A10A2.35	153	164
A10A2.36	154	158
A10A2.37	154	159
A10A2.38	154	160
A10A2.39	154	161
A10A2.4	149	161
A10A2.40	154	162
A10A2.41	154	163
A10A2.42	154	164
A10A2.43	154	158
A10A2.44	155	159
A10A2.45	155	160
A10A2.46	155	161
A10A2.47	155	162
A10A2.48	155	163
A10A2.49	155	164
A10A2.5	149	162
A10A2.50	156	158
A10A2.51	156	159
A10A2.52	156	160
A10A2.53	156	161
A10A2.54	156	162
A10A2.55	156	163
A10A2.56	156	164
A10A2.6	149	163
A10A2.7	149	164
A10A2.8	150	158
A10A2.9	150	159
A5D1.0 (khảm)	114	125
A5D1.1	115	126
A5D1.10	116	129

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A5D1.11	116	130
A5D1.12	116	131
A5D1.13	117	126
A5D1.14	117	127
A5D1.15	117	128
A5D1.16	117	129
A5D1.17	117	130
A5D1.18	117	131
A5D1.19	118	126
A5D1.2	115	127
A5D1.20	118	127
A5D1.21	118	128
A5D1.22	118	129
A5D1.23	118	130
A5D1.24	118	131
A5D1.25	119	126
A5D1.26	119	127
A5D1.27	119	128
A5D1.28	119	129
A5D1.29	119	130
A5D1.3	115	128
A5D1.30	119	131
A5D1.31	120	126
A5D1.32	120	127
A5D1.33	120	128
A5D1.34	120	129
A5D1.35	120	130
A5D1.36	120	131
A5D1.37	121	126
A5D1.38	121	127
A5D1.39	121	128
A5D1.4	115	129
A5D1.40	121	129

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A5D1.41	121	130
A5D1.42	121	131
A5D1.43	122	126
A5D1.44	122	127
A5D1.45	122	128
A5D1.46	122	129
A5D1.47	122	130
A5D1.48	122	131
A5D1.49	123	126
A5D1.5	115	130
A5D1.50	123	127
A5D1.51	123	128
A5D1.52	123	129
A5D1.53	123	130
A5D1.54	123	131
A5D1.55	124	126
A5D1.56	124	127
A5D1.57	124	128
A5D1.58	124	129
A5D1.59	124	130
A5D1.6	115	131
A5D1.60	124	131
A5D1.7	116	126
A5D1.8	116	127
A5D1.9	116	128
A5E8.0 (khảm)	132	143
A5E8.1	133	144
A5E8.10	135	145
A5E8.11	135	146
A5E8.12	135	147
A5E8.13	136	144
A5E8.14	136	145
A5E8.15	136	146

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
A5E8.16	136	147
A5E8.17	137	144
A5E8.18	137	145
A5E8.19	137	146
A5E8.2	133	145
A5E8.20	137	147
A5E8.21	138	144
A5E8.22	138	145
A5E8.23	138	146
A5E8.24	138	147
A5E8.25	139	144
A5E8.26	139	145
A5E8.27	139	146
A5E8.28	139	147
A5E8.29	140	144
A5E8.3	133	146
A5E8.30	140	145
A5E8.31	140	146
A5E8.32	140	147
A5E8.33	141	144
A5E8.34	141	145
A5E8.35	141	146
A5E8.36	141	147
A5E8.37	142	144
A5E8.38	142	145
A5E8.39	142	146
A5E8.4	133	147
A5E8.40	142	147
A5E8.5	134	144
A5E8.6	134	145
A5E8.7	134	146
A5E8.8	134	147
A5E8.9	135	144

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
X02.10	19	14
X02.100	13	58
X02.101	13	59
X02.102	13	60
X02.103	13	61
X02.104	13	62
X02.105	13	63
X02.106	13	64
X02.107	13	65
X02.108	32	14
X02.11	20	14
X02.110	33	14
X02.114	13	660
X02.115	13	661
X02.116	13	662
X02.117	13	663
X02.118	34	700
X02.119	34	701
X02.120	728	700
X02.121	729	700
X02.122	730	700
X02.123	731	700
X02.124	728	701
X02.125	729	701
X02.126	730	701
X02.127	731	701
X02.68	21	14
X02.69	22	14
X02.70	23	14
X02.71	24	14
X02.72	25	14
X02.73	26	14
X02.74	27	14

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
X02.75	28	14
X02.76	29	14
X02.77	30	14
X02.78	31	14
X02.8	17	14
X02.80	13	38
X02.81	13	39
X02.82	13	40
X02.83	13	41
X02.84	13	42
X02.85	13	43
X02.86	13	44
X02.87	13	45
X02.88	13	46
X02.89	13	47
X02.9	18	14
X02.90	13	48
X02.91	13	49
X02.92	13	50
X02.93	13	51
X02.94	13	52
X02.95	13	53
X02.96	13	54
X02.97	13	55
X02.98	13	56
X02.99	13	57
X10.100	720	706
X10.101	721	706
X10.102	722	706
X10.103	723	706
X10.104	739	706
X10.105	740	706
X10.106	741	706

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.107	742	706
X10.108	720	707
X10.109	721	707
X10.110	722	707
X10.111	723	707
X10.112	739	707
X10.113	740	707
X10.114	741	707
X10.115	742	707
X10.116	720	708
X10.117	721	708
X10.118	722	708
X10.119	723	708
X10.120	739	708
X10.121	740	708
X10.122	741	708
X10.123	742	708
X10.124	720	709
X10.125	721	709
X10.126	722	709
X10.127	723	709
X10.128	739	709
X10.129	740	709
X10.130	741	709
X10.131	742	709
X10.132	720	710
X10.133	721	710
X10.134	722	710
X10.135	723	710
X10.136	739	710
X10.137	740	710
X10.138	741	710
X10.139	742	710

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.140	720	711
X10.141	721	711
X10.142	722	711
X10.143	723	711
X10.144	739	711
X10.145	740	711
X10.146	741	711
X10.147	742	711
X10.60	156	704
X10.61	156	705
X10.62	156	706
X10.63	156	707
X10.64	156	708
X10.65	156	709
X10.66	156	710
X10.67	156	711
X10.68	720	161
X10.69	721	161
X10.70	722	161
X10.71	723	161
X10.72	739	161
X10.73	740	161
X10.74	741	161
X10.75	742	161
X10.76	152	704
X10.77	152	705
X10.78	152	706
X10.79	152	707
X10.80	152	708
X10.81	152	709
X10.82	152	710
X10.83	152	711
X10.84	720	704

Tên kháng thể	Chuỗi nặng thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)	Chuỗi nhẹ thay đổi SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.85	721	704
X10.86	722	704
X10.87	723	704
X10.88	739	704
X10.89	740	704
X10.90	741	704
X10.91	742	704
X10.92	720	705
X10.93	721	705
X10.94	722	705
X10.95	723	705
X10.96	739	705
X10.97	740	705
X10.98	741	705
X10.99	742	705
X910/12-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	110	112
X913/15-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	111	113

Các kháng thể có thể được dung hợp với các phối tử đã được làm suy yếu, chẳng hạn, để tạo thành cấu trúc kháng thể - phối tử đã được làm suy yếu, thể hiện chỉ số tính đặc hiệu kháng nguyên cao đối với việc hoạt hóa con đường truyền tín hiệu do tác động của phối tử đã được làm suy yếu lên thụ thể trên bề mặt tế bào. Các cấu trúc này dự trên quan sát rằng, trong trường hợp cấu trúc kháng thể - phối tử , phần phối tử có thể được đột biến theo cách sao cho hoạt tính của phối tử trên các tế bào âm tính với kháng nguyên bị suy yếu một cách đáng kể, trong khi hoạt tính phối tử trên các tế bào dương tính với kháng nguyên chỉ là bình thường, không suy giảm một chút nào. Các cấu trúc như vậy biểu lộ một, hai, ba, bốn hoặc năm mức độ hiệu lực về cường độ đối với các tế bào dương tính với kháng nguyên so với các tế bào âm tính với kháng nguyên lớn hơn là phối tử tự do. Theo một số khía cạnh, cấu trúc kháng thể - phối tử đã được làm suy yếu vẫn có ít nhất 1%, ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất

40% hoặc ít nhất 50% hiệu lực đối với các tế bào dương tính với kháng nguyên so với phối tử tự do không được làm suy yếu (nghĩa là, không gắn với kháng thể). Theo một số khía cạnh, cấu trúc kháng thể - phối tử đã được làm suy yếu vẫn có ít nhất 30%, ít nhất 50%, ít nhất 75% hoặc ít nhất 90% hoạt tính cực đại của phối tử tự do không được làm suy yếu (nghĩa là, không gắn với kháng thể). Hoạt tính cực đại bao gồm lượng hoạt tính truyền tín hiệu (hoặc tác dụng xuôi dòng của nó) ở phần bình ổn phía trên của đường cong đáp ứng liều, nơi mà sự gia tăng tiếp lượng tác nhân không làm tăng tiếp lượng đáp ứng.

Theo một số khía cạnh, sự dung hợp kháng thể với và sự bao hàm của (các) đột biến gây suy yếu trong phối tử interferon làm tăng chỉ số tính đặc hiệu kháng nguyên (ASI) lên tới gấp hơn 10 lần, tốt hơn là lớn hơn 50 lần, tốt hơn là lớn hơn 100 lần, tốt hơn là lớn hơn 1000 lần, hoặc tốt hơn là lớn hơn 10,000 lần, so với kháng thể không dung hợp. ASI là số lần hiệu lực tăng về hoạt tính truyền tín hiệu của cấu trúc kháng thể - phối tử IFN so với phối tử polypeptit tự do không được gây đột biến đối với các tế bào đích dương tính với kháng nguyên, chia cho số lần hiệu lực giảm về hoạt tính truyền tín hiệu đối với phối tử polypeptit tự do không được gây đột biến đối với các tế bào âm tính với kháng nguyên. Hiệu lực có thể được mô tả định lượng bởi trị số EC_{50}, là trung điểm toán học của đường cong đáp ứng liều, trong đó liều dùng để chỉ nồng độ của phối tử hoặc cấu trúc kháng thể - phối tử trong thử nghiệm, và đáp ứng dùng để chỉ đáp ứng định lượng của các tế bào đối với hoạt tính truyền tín hiệu của phối tử ở một liều cụ thể. Vì vậy, chẳng hạn, khi hợp chất thứ nhất được thể hiện là có EC_{50} (được biểu thị chẳng hạn theo đơn vị phân tử gam) thấp hơn 10 lần so với EC_{50} của hợp chất thứ hai trên cùng tế bào, thường được đo bởi cùng phương pháp, hợp chất thứ nhất được cho là có hiệu lực cao hơn 10 lần. Ngược lại, khi hợp chất thứ nhất được thể hiện là có EC_{50} cao hơn 10 lần so với EC_{50} của hợp chất thứ hai trên cùng tế bào, thường được đo bởi cùng phương pháp, hợp chất thứ nhất được cho là có hiệu lực thấp hơn 10 lần.

Tốt hơn là, các kháng thể có khả năng gắn kết với các tế bào dương tính với CD38. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 100nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 75nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 50nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 30nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 25nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 20nM.

Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 18nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 15nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 13nM. Kháng thể có thể gắn kết với tế bào dương tính với CD38 với trị số EC50 nhỏ hơn khoảng 10nM.

Interferon kết hợp với kháng thể tốt hơn là bao gồm các thay đổi trong trình tự axit amin của nó, bao gồm đột biến điểm và/hoặc xóa đoạn khiến cho interferon này hoạt động yếu hơn trong việc kích thích các thụ thể tương ứng của chúng trên các tế bào không có sự biểu hiện của kháng nguyên CD38 trên bề mặt tế bào mà kháng thể này gắn kết với. Biến thể được đặc biệt ưu tiên của interferon alpha bao gồm thay đổi axit amin ở vị trí 168 của phân tử interferon alpha 2b có trình tự SEQ ID NO: 7. Ví dụ, axit amin ở vị trí 168, mà là alanin trong phân tử IFN-alpha2b bố mẹ, tốt hơn là được thay bằng glyxin (Gly/G) (SEQ ID NO: 650) hoặc axit aspartic (Asp/D) (SEQ ID NO: 647). Theo một số khía cạnh, IFN-alpha2b được cắt cụt ở đầu tận cùng N của nó khi IFN-alpha2b này được dung hợp với miền ổn định chuỗi nặng IgG như miền ổn định IgG1 ở người hoặc IgG4 ở người. IFN-alpha2b đã cắt cụt không có 23 axit amin đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 7 (từ Met 1 đến Gly 23 được xóa bỏ), và IFN-alpha2b đã cắt cụt này bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 648. IFN-alpha2b đã cắt cụt cùng có thể bao gồm sự thay đổi axit amin ở nơi mà trước đây là vị trí 168, nhưng giờ trở thành vị trí 145 trong protein bị cắt cụt (nghĩa là, alanin 168 trở thành alanin 145). Trong IFN-alpha2b đã cắt cụt, alanin tốt hơn là được thay bằng glyxin (Gly/G) (SEQ ID NO: 651) hoặ axit aspartic (Asp/D) (SEQ ID NO: 649). Interferon với sự thay đổi A145D (SEQ ID NO: 647 hoặc SEQ ID NO: 649) được đặc biệt ưu tiên làm phối tử đã được làm suy yếu được dung hợp với các kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả này. Kiểu IFN-alpha đã được làm suy yếu và gây đột biến điểm bất kỳ trong số các kiểu này có thể được gắn với kháng thể bất kỳ được nêu trong bản mô tả này, chẳng hạn, cấu trúc kháng thể-interferon đã được làm suy yếu.

Đoạn liên kết giữa kháng thể và interferon tốt hơn là bao gồm thể dung hợp, chẳng hạn, liên kết peptit giữa các đầu tận cùng N hoặc C của interferon và các đầu tận cùng N hoặc C của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, không có đoạn liên kết giữa kháng thể và interferon, và vì vậy kháng thể và interferon được dung hợp trực tiếp. Người ta cũng tin rằng sự dung hợp trực tiếp, mà không kèm theo đoạn peptit liên kết xen giữa, tạo ra ít nhất là mức suy yếu đáng kể protein interferon, và người ta cũng tin rằng sự suy yếu này là cộng hợp với sự suy yếu của protein interferon mà bắt nguồn từ đột biến được đưa vào

protein interferon này, bao gồm các đột biến được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này.

Các trình tự polynucleotit mà mã hóa các kháng thể và các miền phụ của nó (nghĩa là, FWR và CDR) được mô tả đặc trưng trong bản mô tả này. Các polynucleotit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, RNA, DNA, cDNA, thể lai của RNA và DNA, và các sợi RNA, DNA ở dạng sợi đơn, sợi đôi, hoặc sợi ba, hoặc thể lai của chúng.

Polynucleotit có thể mã hóa chuỗi nặng của kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với epitop trên CD38. Polynucleotit có thể mã hóa chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin bất kỳ trong số SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: , SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745 hoặc SEQ ID NO: 746. Polynucleotit có thể mã hóa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin bất kỳ trong số SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 hoặc SEQ ID NO: 719. Polynucleotit có thể bao gồm trình tự axit nucleic bất kỳ trong số SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: , SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 hoặc SEQ ID NO: 719. Polynucleotit có thể bao gồm trình tự axit nucleic có độ đồng nhất về mặt trình tự ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 86%, ít nhất khoảng 87%, ít nhất khoảng 88%, ít nhất khoảng 89%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít

nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: , SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 hoặc SEQ ID NO: 719, và các biến thể này tốt hơn là mã hóa cùng một axit amin được mã hóa bởi trình tự polynucleotit SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: , SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 hoặc SEQ ID NO: 719. Tốt hơn là, các kháng thể được mã hóa bởi các biến thể polynucleotit này sẽ gắn kết đặc hiệu với CD38 với ái lực gần bằng với ái lực của kháng thể được mã hóa bởi trình tự polynucleotit bố mẹ (không phải biến thể). Ái lực có thể được xác định, chẳng hạn, theo kỹ thuật bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm các kỹ thuật được mô tả trong phần ví dụ. Bổ thể của trình tự polynucleotit và trình tự polynucleotit biến thể cũng thuộc phạm vi của bản mô tả này.

Sáng chế đề xuất các vector chứa polynucleotit theo sáng chế cũng được bao hàm trong sáng chế này. Vector có thể là vector biểu hiện. Vì vậy, vector biểu hiện tái tổ hợp chứa trình tự mã hóa polypeptit quan tâm được đề xuất. Vector biểu hiện có thể

chứa một hoặc nhiều trình tự khác, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở trình tự điều hòa, gen đánh dấu chọn lọc, a nhãn tinh chế, hoặc tín hiệu polyađenyl hóa. Các yếu tố điều hòa như vậy có thể bao gồm gen khởi đầu phiên mã, gen tăng cường, vị trí gắn kết ribosom mRNA, hoặc các trình tự mà điều khiển sự kết thúc phiên mã và sự dịch mã.

Các vector biểu hiện, đặc biệt là các vector biểu hiện ở động vật có vú, có thể bao gồm một hoặc nhiều yếu tố không phiên mã, như gốc sao chép, gen khởi đầu thích hợp và gen tăng cường liên kết với gen cần được biểu hiện, các trình tự không phiên mã bọc sườn 5' hoặc 3' khác, các trình tự không dịch mã 5' hoặc 3' (như các vị trí gắn kết ribosome cần thiết), vị trí polyađenyl hóa, các vị trí cho và nhận đoạn ghép, hoặc các trình tự kết thúc phiên mã. Gốc sao chép mà tạo ra khả năng sao chép trong một vật chủ cụ thể cũng có thể được kết hợp vào.

Vector có thể được sử dụng để biến nạp tế bào chủ bất kỳ trong số rất nhiều tế bào chủ đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, và tốt hơn là các tế bào chủ có khả năng biểu hiện các kháng thể. Vector bao gồm, nhưng không giới hạn ở, plasmid, phagemid, cosmid, baculovirus, bacmid, nhiễm sắc thể nhân tạo từ vi khuẩn (bacterial artificial chromosomes - BAC), nhiễm sắc thể nhân tạo từ nấm men (yeast artificial chromosomes - YAC), và baculovirus, cũng như là các vector vi khuẩn, sinh vật có nhân điển hình, nấm men, và virus. Các tế bào chủ thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở các tế bào CHO, các tế bào HEK293, hoặc dòng tế bào ổn định của sinh vật có nhân điển hình bất kỳ đã biết hoặc được tạo ra, và cũng bao gồm các tế bào vi khuẩn, nấm men, và côn trùng.

Các kháng thể cũng có thể được tạo ra bằng các tế bào lai; các phương pháp tạo ra các tế bào lai là đã biết và được thiết lập trong lĩnh vực.

Theo sáng chế, đã quan sát thấy rằng khi phối tử interferon alpha chứa một hoặc nhiều đột biến mà về cơ bản làm giảm ái lực của phối tử này đối với thụ thể interferon được liên kết với mộ kháng thể kháng CD38 mà hướng phối tử interferon alpha đã đột biến này đến các tế bào đích biểu hiện kháng nguyên tương ứng của kháng thể, thì hoạt tính của phối tử đối với các tế bào đích dương tính với kháng nguyên vẫn được duy trì trong khi hoạt tính của phối tử đối với các tế bào không phải tế bào đích và âm tính với kháng nguyên về cơ bản là giảm. Kết quả cuối cùng là phân tử truyền tín hiệu tới phối tử mà hoạt hóa các thụ thể của nó trên các tế bào đích dương tính với kháng nguyên với hiệu lực lớn hơn nhiều so với các tế bào không phải

tế bào đích và âm tính với kháng nguyên, điều này tạo ra phương pháp làm giảm tính độc gây ra do hoạt tính phối tử hướng sai đích.

Cấu trúc polypeptit có thể bao gồm biến thể IFN-alpha liên kết với kháng thể kháng CD38 hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó. Polypeptit như vậy sẽ có khả năng thể hiện hoạt tính chống tăng sinh của IFN với hiệu lực cao tác động lên các tế bào khối u dương tính với CD38 trong khi theerh iện hiệu lực thấp hơn nhiều đối với các tế bào không phải khối u âm tính với CD38 trong cơ thể.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa các kháng thể và các cấu trúc kháng thể-interferon đã được làm suy yếu theo sáng chế. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm ít nhất một trong số các chất phụ trợ thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm ổn định, chất đệm, muối, dung môi ưa lipit, chất bảo quản, chất phụ gia hoặc chất mang và/hoặc tá dược thích hợp khác. Chất phụ trợ dược dụng là được ưu tiên. Chế phẩm có thể bao gồm các kháng thể và các cấu trúc kháng thể-interferon đã được làm suy yếu bất kỳ được mô tả và/hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này và chất mang chấp nhận được như chất mang dược dụng. Chất mang thích hợp bao gồm phương tiện bất kỳ mà không can thiệp và hoạt tính sinh học của kháng thể và/hoặc interferon và tốt hơn là không độc đối với vật chủ mà sử dụng nó. Chất mang có thể là dung dịch nước, như nước, nước muối, hoặc rượu, hoặc dung dịch đệm tương thích về mặt sinh lý, như dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch đệm muối sinh lý. Chất mang có thể chứa các chất bào chế, như chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán.

Tá dược và các chất bổ trợ dược dụng hữu hiệu trong chế phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein, peptit, axit amin, lipid, và hyđrat cacbon (chẳng hạn, đường, bao gồm monosacarit, đi-, tri-, tetra-, và oligosacarit; đường được tạo dẫn xuất như alđitol, axit alđonic, đường được este hóa và các đường đã biết khác; và các polysacarit hoặc polyme của đường), có thể có mặt ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp, chứa trọng lượng hoặc thể tích thích hợp bất kỳ ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp. Ví dụ về tá dược protein bao gồm albumin huyết thanh, như albumin huyết thanh người (human serum albumin - HSA), albumin người tái tổ hợp (recombinant human albumin - rHA), gelatin, casein, và các protein đã biết khác. Các axit amin điển hình mà cũng có thể có chức năng đệm bao gồm alanin, glyxin, arginin, betain, histiđin, axit glutamic, axit aspartic, xystein, lysin, leucin, isoleucin, valin, methionin, phenylalanin, và aspartam. Một axit amin được ưu tiên là histiđin. Axit amin được ưu tiên thứ hai là arginin.

Tá dược hyđrat cacbon thích hợp để dùng trong chế phẩm bao gồm, chẳng hạn, monosacarit, như fructoza, maltoza, galactoza, glucoza, D-manoza, và sorboza; đisacarit, như lactoza, sucroza, trehaloza, và cellobioza; polysacarit, như raffinoza, melezitoza, maltođextrin, đextran, và tinh bột; và alđitol, như manitol, xylitol, maltitol, lactitol, xylitol sorbitol (gluxitol), và myoinositol. Tá dược hyđrat cacbon được ưu tiên để dùng trong sáng chế này là mannitol, trehaloza, và raffinoza.

Chế phẩm kháng thể cũng có thể bao gồm chất đệm hoặc chất điều chỉnh độ pH; thông thường, chất đệm là muối được điều chế từ axit hoặc bazơ hữu cơ. Chất đệm điển hình bao gồm muối của axit hữu cơ, như muối của axit xitric, axit ascorbic, axit gluconic, axit cacbonic, axit tatric, axit sucxinic, axit axetic, hoặc axit phtalic; Tris, trometamin hyđroclorua, hoặc dung dịch đệm phosphat. Chất đệm ưu tiên để dùng trong chế phẩm theo sáng chế là muối của axit hữu cơ, như xitrat.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm tá dược/chất bổ trợ polyme, như polyvinylpyroliđon, ficolls (đường được polyme hóa), đextrat (chẳng hạn, xyclođextrin, như 2-hyđroxypropyl-β-xyclođextrin), polyetylen glycol, các chất kháng vi sinh vật, các chất chống oxy hóa, các chất chống tĩnh điện, các chất hoạt động bề mặt (chẳng hạn, polysorbat như "TWEEN® 20" và "TWEEN® 80"), lipid (chẳng hạn, phospholipid, axit béo), steroid (chẳng hạn, cholesterol), và chất tạo chelat (chẳng hạn, EDTA).

Chế phẩm cũng có thể được bào chế trong tá dược lỏng giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm depot. Ví dụ, chế phẩm có thể được bào chế với các vật liệu polyme hoặc vật liệu kỵ nước thích hợp (chẳng hạn, ở dạng nhũ tương trong dầu thích hợp) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc ở dạng các dẫn xuất hòa tan từ từ, chẳng hạn, ở dạng muối hòa tan từ từ. Liposom và nhũ tương là các ví dụ đã biết rõ về tá dược lỏng phân phối thích hợp để dùng làm chất mang cho các thuốc kỵ nước.

Chế phẩm có thể được bào chế để dùng cho đối tượng ở dạng liều thích hợp bất kỳ. Chế phẩm có thể được bào chế để dùng qua đường miệng, trong má, trong mũi, qua da, dùng ngoài đường tiêu hóa, tiêm, dùng qua đường tĩnh mạch, dùng dưới da, dùng trong cơ, qua đường trực tràng, hoặc dùng qua đường âm đạo. Chế phẩm có thể được bào chế trong tá dược lỏng giải phóng có kiểm soát thích hợp, cùng với chất phụ gia, hoặc ở dạng chế phẩm depot.

Chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch vô trùng sẵn có để tiêm, các sản phẩm hòa tan ở dạng khô vô trùng sẵn có để kết hợp với dung môi ngay trước khi sử dụng, bao gồm các viên nén kỵ nước, hỗn dịch vô trùng sẵn có để

tiêm, các sản phẩm không tan ở dạng khô vô trùng sẵn có để kết hợp với tá dược lỏng ngay trước khi sử dụng và nhũ tương vô trùng.

Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được sử dụng, chẳng hạn, để ức chế, làm yếu, làm giảm, phong bế, hoặc ngăn ngừa sự tăng sinh của tế bào mà biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó. Các phương pháp ức chế hoặc làm giảm sự tăng sinh của tế bào mà biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó thường bao gồm bước cho tế bào biểu hiện CD38 tiếp xúc với cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu với lượng hữu hiệu để ức chế hoặc làm giảm sự tăng sinh của tế bào này. Kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với CD38 có thể là kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Interferon đã được làm suy yếu alpha 2b có thể bao gồm IFN-alpha2b A145D hoặc IFN-alpha2b A145G. Tế bào có thể là lympho bào, lympho bào tự miễn, hoặc tế bào khối u như tế bào bệnh bạch cầu, tế bào đa u tủy, hoặc tế bào u lympho. Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được chứa trong chế phẩm, chẳng hạn, với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ trợ hoặc tá dược, bao gồm chất mang, chất phụ trợ, hoặc tá dược như được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Các phương pháp này có thể được tiến hành *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, hoặc *in situ*.

Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn, để gây ra, tạo điều kiện thuận lợi cho, hoặc tăng cường sự chết có lập trình từ trước của tế bào mà biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó. Các phương pháp gây ra sự chết có lập trình từ trước ở tế bào mà biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó thường bao gồm bước cho tế bào biểu hiện CD38 tiếp xúc với cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu với lượng hữu hiệu để gây ra sự chết có lập trình từ trước ở tế bào. Kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với CD38 có thể là kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Interferon đã được làm suy yếu alpha 2b có thể bao gồm IFN-alpha2b A145D hoặc IFN-alpha2b A145G. Tế bào có thể là lympho bào, lympho bào tự miễn, hoặc tế bào khối u như tế bào bệnh bạch cầu, tế bào đa u tủy, hoặc tế bào u lympho. Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được chứa trong chế phẩm, chẳng hạn, với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ trợ hoặc tá dược, bao gồm chất mang, chất phụ trợ, hoặc tá dược như được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Các phương pháp này có thể được tiến hành *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, hoặc *in situ*.

Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu cũng có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng mang khối u mà chứa và/hoặc được qua trung gian, ít nhất một phần, bởi các tế bào mà biểu hiện CD38 trên bề mặt của chúng. Các phương pháp điều trị khối u chứa các tế bào biểu hiện CD38 trên bề mặt của chúng thường bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu với lượng hữu hiệu để điều trị khối u ở đối tượng. Việc điều trị hữu hiệu có thể bao gồm, chẳng hạn, ức chế hoặc làm giảm sự tăng sinh của các tế bào dương tính với CD38 trong khối u và/hoặc gây ra sự chết có lập trình từ trước của các tế bào dương tính với CD38 trong khối u. Kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với CD38 có thể là kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Interferon đã được làm suy yếu alpha 2b có thể bao gồm IFN-alpha2b A145D hoặc IFN-alpha2b A145G. Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được chứa trong chế phẩm, chẳng hạn, với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ trợ hoặc tá dược, bao gồm chất mang, chất phụ trợ, hoặc tá dược như được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này.

Các cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu hoặc chế phẩm chứa các cấu trúc như vậy có thể được dùng cho khối u bằng cách đưa các cấu trúc hoặc chế phẩm này vào máu. Các cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu hoặc chế phẩm chứa các cấu trúc như vậy có thể được dùng sao cho cấu trúc này khuếch tán nhờ dòng máu đến và/hoặc vào các tế bào khối u. Cấu trúc này có thể được tiếp nhận bởi tế bào khối u.

Việc sử dụng kháng thể kháng CD38 hoặc cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu trong điều trị khối u đã được đề xuất. Phương pháp điều trị khối u bằng kháng thể kháng CD38 hoặc cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu được bộc lộ trong bản mô tả này. Kháng thể kháng CD38 hoặc cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này có thể được sử dụng. Khối u mà có thể được điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh ung thư có liên quan đến AIDS, u xơ thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, caxinom u nang tuyến, bệnh ung thư vỏ thượng thận, dị dạng tủy xương tự phát, bệnh rụng lông, sarcoma phần mềm hình nang, ung thư hậu môn, sarcoma mạch, chứng thiếu máu không tái tạo được, u tế bào hình sao, chứng giãn mao mạch do mất điều hòa, carcinom tế bào đáy (da), bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, bệnh

ung thư ruột, u thần kinh đệm thân não, khối u não và CNS, bệnh ung thư vú, khối u CNS, khối u carcinoid, bệnh ung thư cổ, khối u não ở trẻ em, bệnh ung thư ở trẻ em, bệnh bạch cầu ở trẻ em, sarcoma mô mềm ở trẻ em, sarcoma sụn, bệnh ung thư nhau thai, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính bệnh ung thư trực tràng, u lympho tế bào T thuộc da, sarcoma bì xơ lồi, khối u tế bào tròn nhỏ tạo sợi dính, carcinoma ống mật, bệnh ung thư tuyến nội tiết, bệnh ung thư màng trong tử cung, u màng não thất, bệnh ung thư thực quản, sarcoma Ewing, bệnh ung thư ống mật ngoài gan, bệnh ung thư mắt, u melanin mắt, u nguyên bào võng mạc,ung thư vòi trứng, bệnh thiếu máu fanconi, sarcoma xơ, bệnh ung thư bàng quang túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư dạ dày ruột, khối u carcinoid ở dạ dày ruột, bệnh ung thư niệu-sinh dục, khối u tế bào mầm, bệnh nguyên bào nuôi lên quan đến thai nghén, u thần kinh đệm, bệnh ung thư phụ khoa, các bệnh máu ác tính, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư vú di truyền, hội chứng mô bào, bệnh Hodgkin, nhiễm papillomavirus ở người, mang thai trứng nước, chứng tăng canxi huyết, bệnh ung thư hầu dưới, u melanin nội nhãn cầu, bệnh ung thư tế bào đảo, sarcoma Kaposi, bệnh ung thư thận, hội chứng mô bào tế bào Langerhan, bệnh ung thư thanh quản, sarcoma cơ trơn, bệnh bạch cầu, hội chứng Li-Fraumeni, bệnh ung thư môi, sarcoma mô mỡ, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, phù bạch huyết, u bạch huyết, u bạch huyết Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, bệnh ung thư vú ở nam giới, khối u hình que ác tính thuộc thận, u nguyên tủy bào, u melanin, bệnh ung thư tế bào merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư di căn, bênh ung thư miệng, tân sinh đa tuyến nội tiết, u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, đa u tủy, các rối loạn tăng sản ủy, bệnh ung thư mũi, bệnh ung thư mũi-hầu, u nguyên bào thận, u nguyên bào thần kinh, u sợi thần kinh, hội chứng phá vỡ nijmegen, bệnh ung thư da không phải non-u melanin, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non-small-cell-lung-cancer - NSCLC), bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư vòm họng, bệnh sarcoma xương, bệnh ung thư buồng trứng do tạo hậu môn giả, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư gần mũi, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến mang tai, bệnh ung thư dương vật, u ngoại bì thần kinh ngoại biên, bệnh ung thư tuyến yên, bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư hiếm gặp và các rối loạn có liên quan, caxinom tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sarcoma cơ vân, hội chứng Rothmund-Thomson, bệnh ung thư tuyến nước bọt, sarcoma, u bao sợi thần kinh, hội chứng Sezary, bệnh ung thư da, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer - SCLC), bệnh ung thư ruột non, sarcoma mô mềm, khối u cột sống, carcinoma tế bào hình vảy (da), bệnh ung thư dạ dày, sarcoma hoạt dịch, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến ức, bệnh ung

thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp (bàng quang), bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp (bể thận-khung xương chậu/niệu quản), bệnh ung thư lá nuôi phôi, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư hệ tiết niệu, uroplakin, sarcoma tử cung, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, ung thư hệ bạch huyết Waldenstrom và bệnh khối u Wilms. Theo một phương án, khối u được chọn từ nhóm gồm đa u tủy hoặc u lympho không phải Hodgkin.

Các phương pháp có thể được sử dụng để điều trị đa u tủy, bệnh bạch cầu, hoặc u bạch huyết ở đối tượng cần điều trị. Các phương pháp như vậy có thể còn bao gồm bước điều trị cho đối tượng bằng retinoid, như axit all-trans retinoic. Khi kháng nguyên gắn với bề mặt tế bào là CD38, khối u hoặc bệnh ung thư có thể được chọn từ đa u tủy, u lympho không phải Hodgkin, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính hoặc bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính.

Cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được kết hợp với các thuốc khác và/hoặc được sử dụng cùng với các phác đồ hoặc các phương thức điều trị bệnh ung thư khác như xạ trị hoặc phẫu thuật. Khi các cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu được sử dụng kết hợp với các tác nhân trị liệu đã biết, tổ hợp này có thể được dùng theo thứ tự (liên tục hoặc gián đoạn bởi các khoảng thời gian không điều trị) hoặc dùng đồng thời hoặc dùng dưới dạng hỗn hợp. Trong trường hợp bệnh ung thư, nhiều chất chống ung thư có thể được sử dụng trong ngữ cảnh này. Việc điều trị phối hợp cũng được dự tính bao hàm việc điều trị bằng cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu sau đó điều trị bằng phương pháp điều trị đã biết, hoặc điều trị bằng chất đã biết sau đó điều trị bằng cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, chẳng hạn, ở dạng điều trị duy trì. Ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư, dự tính rằng cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được dùng phối hợp với chất alkyl hóa (như mecloretamin, xyclophosphamit, clorambuxil, ifosfamiđexysplatin, hoặc các chất tương tự alkyl chứa platin như cisplatin, carboplatin và oxaliplatin), chất chống chuyển hóa (như chất tương tự purin hoặc pyrimiđin hoặc chất chống folat, như azathioprin và mercaptopurin), antraxyclin (như Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Valrubicin, Mitoxantrone, hoặc chất tương tự antraxyclin), alkaloid thực vật (như vinca alkaloid hoặc taxan, như Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin, Vindesin, paclitaxel hoặc Dosetaxel), chất ức chế topoisomeraza (như chất ức chế topoisomeraza tuýp I hoặc tuýp II), Podophyllotoxin (như etoposid hoặc teniposid), hoặc chất ức chế tyrosin kinaza (như imatinibmesylat, Nilotinib, hoặc Dasatinib).

Trong trường hợp điều trị đa u tủy, cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được dùng phối hợp với các phương pháp trị liệu thích hợp khác, như điều trị cho đối tượng bằng cách sử dụng steroid như dexamethason, chất ức chế proteasome (như bortezomib hoặc carfilzomib), thuốc điều biến miễn dịch (như thalidomide, lenalidomide hoặc pomalidomide), hoặc phương pháp hóa trị liệu ban đầu được theo sau bởi phương pháp ghép tế bào mầm tạo máu tự thân, cùng hoặc không cùng với các tác nhân hóa trị liệu khác như Melphalan hyđroclorua hoặc các tác nhân hóa trị liệu nêu trên.

Trong trường hợp điều trị u bạch huyết Hodgkin, cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được dùng phối hợp với các phương thức điều trị hiện nay, như ABVD (Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastin, và dacarbazine), hoặc Stanford V (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, vincristin, mechlorethamine, etoposide, prednisone), hoặc BEACOPP (doxorubicin, bleomycin, vincristin, cyclophosphamide, procarbazine, etoposide, prednisone).

Trong trường hợp u lympho không phải Hodgkin hoặc u lympho khác, cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được dùng phối hợp với các phương thức điều trị hiện nay. Ví dụ về các thuốc được phê chuẩn đối với u bạch huyết không phải Hodgkin bao gồm Abitrexate (Methotrexate), Adriamycin PFS (Doxorubicin Hydrochloride), Adriamycin RDF (Doxorubicin Hydrochloride), Ambochlorin (Chlorambucil), Amboclorin (Chlorambucil), Arranon (Nelarabin), Bendamustin Hydrochloride, Bexxar (Tositumomab và Iodine I 131 Tositumomab), Blenoxane (Bleomycin), Bleomycin, Bortezomib, Chlorambucil, Clafen (Cyclophosphamide), Cyclophosphamide, Cytoxan (Cyclophosphamide), DenileukinDiftitox, DepoCyt (Liposomal Cytarabin), Doxorubicin Hydrochloride, DTIC-Dome (Dacarbazine), Folex (Methotrexate), Folex PFS (Methotrexate), Folotyn (Pralatrexate), Ibritumomab Tiuxetan, Istodax (Romidepsin), Leukeran (Chlorambucil), Linfolizin (Chlorambucil), Liposomal Cytarabin, Matulane (Procarbazine Hydrochloride), Methotrexate, Methotrexate LPF (Methotrexate), Mexate (Methotrexate), Mexate-AQ (Methotrexate), Mozobil (Plerixafor), Nelarabin, Neosar (Cyclophosphamide), Ontak (DenileukinDiftitox), Plerixafor, Pralatrexate, Rituxan (Rituximab), Rituximab, Romidepsin, Tositumomab và Iodine I 131 Tositumomab, Trevàa (Bendamustin Hydrochloride), Velban (Vinblastin Sulfate), Velcade (Bortezomib), và Velsar (Vinblastin Sulfate), Vinblastin Sulfate, Vincasar PFS (Vincristin Sulfate), Vincristin Sulfate, Vorinostat, Zevalin (IbritumomabTiuxetan), Zolinza (Vorinostat). Ví dụ về các tổ hợp thuốc được sử dụng

trong điều trị u bạch huyết không phải Hodgkin bao gồm CHOP (C = Cyclophosphamide, H = Doxorubicin Hydrochloride (hyđroxydaunomycin), O = Vincristin Sulfate (Oncovin), P = Prednisone); COPP (C = Cyclophosphamide, O = Vincristin Sulfate (Oncovin), P = Procarbazine Hydrochloride, P = Prednisone); CVP (C = Cyclophosphamide, V = Vincristin Sulfate, P = Prednisone); EPOCH (E = Etoposide, P = Prednisone, O = Vincristin Sulfate (Oncovin), C = Cyclophosphamide, H = Doxorubicin Hydrochloride (hyđroxydaunomycin)); ICE (I = Ifosfamide, C = Carboplatin, E = Etoposide) và R-CHOP (R = Rituximab, C = Cyclophosphamide, H = Doxorubicin Hydrochloride (hyđroxydaunomycin), O = Vincristin Sulfate (Oncovin), P = Prednisone.

Kháng thể kháng CD38, hoặc cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể được sử dụng để phát hiện các tế bào dương tính với CD38, bao gồm các tế bào khối u dương tính với CD38. Chúng có thể được sử dụng trong các phương pháp phát hiện tế bào khối u dương tính với CD38 trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng, các phương pháp này có thể thường bao gồm bước cho kháng thể kháng CD38, hoặc cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng và phát hiện phức hợp giữa kháng thể hoặc cấu trúc này và tế bào dương tính với CD38 trong mẫu mô. Tốt hơn là, mẫu mô là máu. Tế bào có thể là tế bào u lympho tế bào B dương tính với CD38, tế bào đa u tủy, tế bào u lympho không phải Hodgkin, tế bào bạch cầu tủy mạn tính, tế bào bạch cầu lympho mạn tính, hoặc tế bào bạch cầu tủy xương cấp tính. Phương pháp có thể còn bao gồm bước phân lập mẫu mô từ đối tượng.

Bản mô tả cũng mô tả đặc trưng kit bao gồm các kháng thể và các cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu bất kỳ được mô tả và được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Kit có thể được sử dụng để cung cấp các kháng thể và các tác nhân khác để dùng trong chẩn đoán, nghiên cứu cơ bản, hoặc các phương pháp điều trị, ngoài các phương pháp khác.

Kit có thể bao gồm cấu trúc dung hợp kháng CD38 – interferon alpha-2b đã được làm suy yếu, cấu trúc này tùy ý được chứa trong chế phẩm chứa chất mang dược dụng, và hướng dẫn để sử dụng kit này trong một hoặc nhiều phương pháp ức chế hoặc làm giảm sự tăng sinh của tế bào khối u biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó, phương pháp gây ra sự chết có lập trình từ trước ở tế bào khối u biểu hiện CD38 trên bề mặt của nó, và/hoặc a phương pháp điều trị khối u bao gồm và/hoặc được gây ra bởi các tế bào biểu hiện CD38 trên bề mặt của chúng. Các phương pháp như vậy có thể là phương pháp bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này.

Kit có thể bao gồm chất mang dược dụng. Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ trợ dược dụng và/hoặc một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Trong kit này, kháng thể kháng CD38 có thể là kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này, và interferon alpha-2b đã được làm suy yếu có thể bao gồm interferon alpha-2b đã được làm suy yếu bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Các cấu trúc có thể được chứa trong dung dịch vô trùng sẵn có để tiêm hoặc để dùng trong tĩnh mạch, hoặc có thể bao gồm dạng vô trùng, đông khô sẵn có để kết hợp với chất mang ngay trước khi sử dụng.

Kit có thể bao gồm kháng thể kháng CD38 và hướng dẫn để sử dụng kit này trong phương pháp phát hiện các tế bào dương tính với CD38 trong mẫu, bao gồm mẫu mô được phân lập từ đối tượng. Kháng thể kháng CD38 có thể là kháng thể bất kỳ được mô tả hoặc được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này. Kháng thể này tùy ý có thể được dung hợp với an interferon alpha-2b đã được làm suy yếu protein.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mô tả sáng chế một cách cụ thể hơn. Chúng nhằm mục đích minh họa mà không nhằm giới hạn sáng chế.

Ví dụ tham chiếu 1: Tối ưu hóa X355/02-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4

Các protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu như được mô tả trong đơn PCT số PCT/AU2012/001323. Các protein này bao gồm cấu trúc kháng thể được chỉ rõ trong đơn PCT này là X355/02-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4. Trong bản mô tả này, X355/02-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4 được đổi tên thành A02.1. Trình tự chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11, và trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Chuỗi nhẹ thay đổi của A02.1 (SEQ ID NO: 14) được biểu hiện đồng thời với chuỗi nặng thay đổi của nó A02.1 (SEQ ID NO: 13) được định dạng trên vùng ổn định IgG4 ở người chứa phần tử thế ở S228P (theo hệ thống đánh số EU) (SEQ ID NO: 3). Kháng thể này trong bản mô tả này được gọi là X02.1. A02.1 bao gồm thể dung hợp với IFN-alpha2b trong khi X02.1 không bao gồm, mặc dù cả hai kháng thể đều có các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ giống hệt nhau.

Nghiên cứu BLAST (Altschul SF (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402) dựa trên cơ sở dữ liệu của các gen globulin miễn dịch dòng phôi người đã được thực hiện bằng cách sử dụng trình tự axit amin của chuỗi nặng thay đổi của X02.1. Gen chuỗi nặng thay đổi dòng phôi người gần nhất là IGHV4-61*01 (SEQ ID NO: 16). Sự sắp thẳng hàng X02.1 VH và IGHV4-61*01 được chỉ ra trên Hình 2. Vùng chuỗi nặng

thay đổi của X02.1 khác với trình tự axit amin dòng phôi gần nhất của nó bởi tám axit amin. Để làm giảm tính sinh miễn dịch của vùng thay đổi trên chuỗi nặng của X02.1, sự thay thế gốc axit amin dòng phôi có thể được tạo ra ở các gốc mà khác với trình tự dòng phôi và các biến thể kháng thể thu được được kiểm tra hoạt tính gắn kết kháng CD38.

Một vài biến thể chuỗi nặng của trình tự gốc X02.1 được chỉ ra cụ thể trên Hình 2. Các vùng thay đổi trên chuỗi nặng này được định dạng trên vùng ổn định S228P của IgG4, và được biểu hiện đồng thời với chuỗi nhẹ của A02.1. Các bảng 1a và 1b mô tả chi tiết trình tự của các biến thể được thử nghiệm cùng với khả năng gắn kết với CD38 ở người của chúng như được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy và cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Tóm lại, các chuỗi kháng thể được biểu hiện đồng thời một cách tạm thời ở các tế bào CHO và được tinh chế nhờ phương pháp sắc ký Protein A như được mô tả trong Ví dụ 5. Thử nghiệm gắn kết dòng như được mô tả trong Ví dụ 5 được sử dụng để đánh giá các biến thể này. EC_{50} của đường cong đáp ứng liều thu được đối với mỗi kháng thể cũng được đưa ra trong các bảng 1a và 1b.

Bảng 1a

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với X02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)
X02.8	L74S	17	14	$2,30 \times 10^{-8}$	18,3
X02.9	H40P	18	14	$2,63 \times 10^{-8}$	N/T
X02.10	T(82A)S	19	14	$2,07 \times 10^{-8}$	N/T
X02.11	L74S, I78F R81K, T(82A)S	20	14	2.39×10^{-8}	18,1
X02.108	I78F	32	14	$2,63 \times 10^{-8}$	N/T
X02.110	R81K	33	14	$2,07 \times 10^{-8}$	N/T

N/T – Protein không thể tinh chế được và không được kiểm tra.

Bảng 1b

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với X02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: [Xác nhận]	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)
X02.69	Q2V	22	14	$3,68 \times 10^{-11}$	16,8
X02.71	I29V	24	14	$1,29 \times 10^{-10}$	3,5
X02.78	S32G	31	14	$2,04 \times 10^{-11}$	N/T

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra.

Việc gắn kết SPR của các biến thể cụ thể trong Bảng 1a được đánh giá riêng biệt với các biến thể trong Bảng 1b. K_D (M) của kháng thể bố mẹ X02.1 nằm trong khoảng từ $2,7 \times 10^{-8}$ đến $3,78 \times 10^{-10}$ trong thí nghiệm gắn kết SPR. Thử nghiệm gắn kết đếm tế bào theo dòng chảy cho thấy các kháng thể X02.8, X02.11, X02,69 và X02.71 gắn kết chặt chẽ với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38.

Các kháng thể với sự thay thế axit amin nêu trên được khảo sát tiếp trong trường hợp protein dung hợp nhờ sự tiếp hợp với IFN-alpha2b được làm suy yếu (được gọi là A02 khi liên kết với IFN, với số sau dấu thập phân là biến thể tương tự có tên X02). Vùng thay đổi trên chuỗi nặng này được định dạng trên vùng ổn định IgG4 chứa sự thế S228P được dung hợp với IFN-alpha2b được làm suy yếu A145D và được biểu hiện đồng thời ở các tế bào CHO hoặc HEK với chuỗi nhẹ A02.1 như được mô tả trong Ví dụ 5. Tiếp theo, protein mà được tinh chế thành công từ dịch nổi tế bào được thử nghiệm trong thử nghiệm gắn kết dòng đối với dòng tế bào ARP-1. Trị số EC_{50} của đường cong đáp ứng liều đối với mỗi kháng thể được đưa ra trong Bảng 2. Tất cả các cấu trúc dung hợp kháng thể-IFN được làm suy yếu được thử nghiệm gắn kết với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38. Đã nhận thấy rằng biến thể chuỗi nặng X02.9 (không được dung hợp với IFN) có thể không được tinh chế dễ dàng trong khi biến thể giống hệt được dung hợp với IFN (A02.9) lại được tinh chế dễ dàng. Trong một số trường hợp, các protein dung hợp IFN được làm suy yếu có thể được biểu hiện

và được tinh chế, khi kháng thể đơn dòng tương đương tỏ ra là khó được biểu hiện và/hoặc tinh chế.

Bảng 2

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Protein A được bắt giữ bởi SPR (RU)*	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)
A02.8	L74S	17	14	4697	833	1,9
A02.9	H40P	18	14	4718	841	1,0
A02.10	T(82A)S	19	14	4647	804	1,5
A02.11	L74S, I78F, R81K, T(82A)S	20	14	4483	827	3,5

*Lượng protein dung hợp kháng CD38 IFN đã được làm suy yếu trong dịch nổi nuôi cấy tế bào được biểu thị bởi Protein A được bắt giữ bởi SPR. Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly.

Nghiên cứu BLAST bằng cách sử dụng trình tự axit amin của trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.1 được thự hiện dựa trên cơ sở dữ liệu của gen globulin miễn dịch dòng phôi người. Gen chuỗi nhẹ thay đổi dòng phôi người gần nhất là IGLV5-37*01. Sự so sánh bằng cách sắp thẳng hàng trình tự axit amin A02.1VL và IGLV5-37*01 được chỉ ra trên Hình 3. Việc sắp thẳng hàng này cho thấy sự khác biệt về 12 axit amin giữa các trình tự này.

Một vài sự thế axit amin được thực hiện trong chuỗi nhẹ thay đổi X02.1. Việc thay thế như vậy được chỉ ra trên Hình 3. Sự biểu hiện đồng thời của các vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ này với chuỗi nặng thay đổi X02.1 được định dạng trên vùng ổn định IgG4 chứa sự thay thế S228P được thực hiện ở các tế bào CHO như được mô tả trong Ví dụ 5.

Sau đó các kháng thể được tinh chế từ dịch nuôi cấy nổi của tế bào CHO được thử nghiệm trong thử nghiệm gắn kết dựa trên phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy đối với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38. Bảng 3 mô tả chi tiết các trị số EC_{50} của đường cong đáp ứng liều thu được đối với mỗi kháng thể.

Bảng 3

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (KD)	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Protein A HPLC mg/L
X02.95	A2P	13	53	$4,40 \times 10^{-12}$	N/T	11,1
X02.96	A8P	13	54	$2,50 \times 10^{-10}$	30,0	19,9
X02.97	L11S	13	55	$7,51 \times 10^{-12}$	gắn kết yếu	15,0
X02.98	R29S	13	56	$5,84 \times 10^{-12}$	N/T	8,7
X02.99	Y30S	13	57	$3,21 \times 10^{-12}$	4,4	11,5
X02.100	H(54A)D	13	58	$1,60 \times 10^{-7}$	gắn kết yếu	18,9
X02.101	V(66B)A	13	59	2.89×10^{-11}	13,7	21,0
X02.102	T68A	13	60	$1,20 \times 10^{-10}$	20,4	18,0
X02.103	S70T	13	61	$1,28 \times 10^{-9}$	9,4	27,9
X02.104	T90I	13	62	$1,0 \times 10^{-8}$	9,7	23,1
X02.105	S92P	13	63	$3,31 \times 10^{-8}$	12,7*	19,3
X02.106	G95A	13	64	$4,47 \times 10^{-8}$	N/T	11,6

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra. Gắn kết yếu – quan sát thấy gắn kết tối thiểu, không đủ đối với trị số EC_{50}. *kháng thể được kiểm tra trong thử nghiệm gắn kết dòng đối với dòng tế bào H929. Trị số được báo cáo là EC_{50} tính bằng µg/mL.

Các kháng thể X02.96, X02.99, X02.101, X02.102, X02.103 và X02.104 gắn kết chặt chẽ với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38. X02.105 có khả năng gắn kết chặt chẽ với dòng tế bào H929 dương tính với CD38.

Phân tích trình tự axit amin của trình tự thay đổi trên chuỗi nặng của X02.1 và A02.1 nhận biết axit amin có khả năng thực hiện oxy hóa hoặc đồng phân hóa. Các axit amin này bao gồm vị trí có khả năng đồng phân hóa ở D101 và vị trí có khả năng

oxy hóa ở M(100C). Để loại bỏ các các vị trí có khả năng đồng phân hóa và oxy hóa, thực hiện thế các axit amin như sau: D(101)E (SEQ ID NO: 30), M(100C)L (SEQ ID NO: 29) và tổ hợp gồm cả D(101)E và M(100C)L (SEQ ID NO: 27) (Hình 2). Các kháng thể được tạo ra với tổ hợp của các thay thế axit amin này trong chuỗi nặng thay đổi như được chỉ ra trong Bảng 4. Vùng thay đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được định dạng với vùng ổn định IgG4 chứa sự thay thế S228P và được biểu hiện đồng thời với chuỗi nhẹ A02.1 ở các tế bào CHO. Tiếp theo, các kháng thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký Protein A và được sàng lọc dựa trên khả năng gắn kết với các tế bào ARP-1 theo phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Dữ liệu gắn kết thu được được chỉ ra trong Bảng 4.

Bảng 4

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với X02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (KD)	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Protein A HPLC mg/L
X02.76	M(100C)L	29	14	$1,58 \times 10^{-13}$	4,1	24,8
X02.77	D101E	30	14	$9,11 \times 10^{-12}$	3,7	15,6
X02.74	M(100C)L, D101E	27	14	$6,85 \times 10^{-11}$	N/T	21,8

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra.

Các kháng thể X02.76 và X02.77 vẫn có khả năng gắn kết chặt chẽ với dòng tế bào ARP-1 cho thấy sự thế axit amin nhằm loại bỏ các vị trí có khả năng oxy hóa và đồng phân hóa trong chuỗi nặng X02.1 và A02.1 có tác động rất nhỏ đến hoạt tính gắn kết CD38 của chúng. Việc phối hợp các sự thay thế này để tạo thành kháng thể X02.74 giúp tạo ra kháng thể không tinh khiết bằng cách sử dụng quy trình trong Ví dụ 5.

Phân tích axit amin của trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ của X02.1 và A02.1 nhận biết axit amin có khả năng thực hiện oxy hóa hoặc tách nhóm amit. Các axit amin này bao gồm vị trí có khả năng tách nhóm amit ở N69 và vị trí có khả năng oxy hóa ở M89. Vị trí glycosyl hóa được liên kết với N giả định khác được dự đoán là tồn

tại trong CDR3 của chuỗi nhẹ ở vị trí N94. Sự có mặt của glycan được liên kết với N có thể gây ra tính không đồng nhất trong protein trị liệu, làm phức tạp hóa việc phát triển nó. Để loại bỏ các vấn đề có thể xảy ra, các biến thể điểm sau đây được tổng hợp: N69A (SEQ ID NO: 39), M89L (SEQ ID NO: 52) và M89I (SEQ ID NO: 51), N94T (SEQ ID NO: 48), N94Q (SEQ ID NO: 38), G95P (SEQ ID NO: 50) và S96A (SEQ ID NO: 45) (xem Hình 3). Các kháng thể được tạo ra nhờ sự biểu hiện đồng thời của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ở các tế bào CHO như được mô tả cụ thể trong Bảng 5. Các kháng thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký Protein A và được sàng lọc dựa trên khả năng gắn kết với các tế bào ARP-1 theo phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Dữ liệu gắn kết thu được được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Protein A HPLC mg/L
X02.81	N69A	13	39	$2,67 \times 10^{-10}$	N/T	12,6
X02.93	M89I	13	51	$2,56 \times 10^{-11}$	18,7	20,0
X02.94	M89L	13	52	$3,48 \times 10^{-12}$	8,7	18,9
X02.90	N94T	13	48	$5,52 \times 10^{-10}$	26,2	23,0
X02.80	N94Q	13	38	$1,44 \times 10^{-9}$	13,2	30,3
X02.92	G95P	13	50	gắn kết yếu	gắn kết yếu	18,1
X02.87	S96A	13	45	$1,99 \times 10^{-9}$	37,5	18,9

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra. Gắn kết yếu – quan sát thấy gắn kết tối thiểu, không đủ đối với trị số EC_{50}.

X02.94 gắn kết với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38 cho thấy sự thế M89L có tác động rất nhỏ đến hoạt tính gắn kết CD38. Sự thế N94Q trong kháng thể X02.80 giúp loại bỏ các motif có khả năng glycosyl hóa được liên kết tại N với tác động tối thiểu đến hoạt tính gắn kết CD38 như được xác định bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy (Bảng 5). Các thay thế khác mà giúp loại bỏ motif glycosyl hóa này tạo ra các kháng thể không dễ tinh chế hoặc các kháng thể thể hiện khả năng gắn kết suy giảm đối với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38. Vị trí có khả năng loại amit ở vị trí 69 được loại khỏi nhờ sự thế alanin, cho dù kháng thể này (X02.81) không được tinh chế một cách dễ dàng.

Các kháng thể khác được kiểm tra mà chứa các biến thể chuỗi nặng thay đổi X02.1 được liệt kê trong Bảng 6. Các vùng thay đổi trên chuỗi nặng này được định dạng trên vùng ổn định IgG4 bao gồm sự thế S228P. Các chuỗi nặng này được biểu hiện đồng thời với chuỗi nhẹ A02.1 ở các tế bào CHO. Các kháng thể được biểu hiện và các kháng thể tạo ra được kiểm tra khả năng gắn kết với tế bào ARP-1 dương tính với CD38 trong thử nghiệm dựa trên phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Tất cả các thay thế trên chuỗi nặng thay đổi ngoại trừ thay thế của T23K (SEQ ID NO: 21; X02,68) đều có tác động tối thiểu đến việc gắn kết với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38 trong thử nghiệm dựa trên phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy.

Bảng 6

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với X02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Protein A HPLC mg/L
X02.73	S19K	26	14	$3,85 \times 10^{-10}$	4,3	20,6
X02.68	T23K	21	14	$1,06 \times 10^{-11}$	N/T	17,0
X02.70	V71R	23	14	3.54×10^{-9}	7,2	32,8
X02.75	T73K	28	14	$6,38 \times 10^{-10}$	4,9	17,8
X02.72	T83R	25	14	$1,63 \times 10^{-9}$	3,6	30,6

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra.

Các kháng thể chứa các thay thế khác thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ trong trình tự X02.1 cũng được tạo ra. Các chuỗi nhẹ thay đổi này được kết hợp với chuỗi

nặng X02.1 được định dạng trên vùng ổn định IgG4 chứa sự thay thế S228P và được biểu hiện ở các tế bào CHO như được mô tả trong Ví dụ 5. Mô tả vắn tắt về các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được sử dụng để sản xuất các biến thể kháng thể này được nêu trong Bảng 7. Các kháng thể X02.83, X02.85, X02.91, X02.82 gắn kết chặt chẽ với dòng tế bào ARP-1 dương tính với CD38.

Bảng 7

Tên kháng thể	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	Khả năng gắn kết CD38 nhờ SPR	Thử nghiệm gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Protein A HPLC mg/L
X02.83	E17A	13	41	$2,69 \times 10^{-9}$	8,2	32,8
X02.86	D(27A)G	13	44	4.28×10^{-9}	120,4	30,0
X02.85	ΔD(L66A)*** ΔV(L66B)***	13	43	2.70×10^{-10}	6,3	17,6
X02.107	E83I, D85T	13	65	$2,47 \times 10^{-8\#\#}$	N/T	10,0*
X02.91	P26R	13	49	7.07×10^{-10}	17,6	21,1
X02.88	N32R	13	46	Gắn kết yếu	gắn kết yếu	33,5
X02.82	Y49R	13	40	N/T	3,8	27,9
X02.89	Y51R	13	47	Gắn kết yếu	Không gắn kết	25,7
X02.84	Y49R, Y51R	13	42	Gắn kết yếu	Không gắn kết	35,0

N/T – Protein không được tinh chế hoặc không được kiểm tra. Gắn kết yếu – quan sát thấy gắn kết tối thiểu, không đủ đối với trị số EC_{50}.

*** Δ chỉ ra răng axit amin này có mặt trong chuỗi nhẹ A02.1 được loại ra khỏi trình tự này.

*trị số protein ước tính dựa trên lượng protein A bị bắt giữ bởi SPR.

Việc gắn kết SPR đối với X02.107 được đánh giá trong một thử nghiệm riêng biệt trong đó KD của kháng thể bố mẹ X02.1 là 2,7 x 10^{-8}. KD của kháng thể bố mẹ X02.1 là 3,78 x10^{-10} trong thử nghiệm gắn kết SPR đối với tất cả các kháng thể được kiểm tra khác.

Những thay thế gây ra tác động nhỏ đối với hoạt tính gắn kết CD38 và sự tinh chế của các kháng thể biến thể X02 được tạo ra sau đó do các kháng thể được tạo nhánh nhờ sự dung hợp với IFN-alpha2b đã được làm suy yếu A145D. Những thay thế trên chuỗi nhẹ X02.1 được kết hợp và các biến thể thu được được biểu hiện đồng thời với các biến thể điểm và tổ hợp của chuỗi nặng X02.1 ở các tế bào HEK293E, như được liệt kê trong Bảng 8. Các kháng thể này được tập trung chủ yếu vào việc loại bỏ vị trí có khả năng loại amit trên chuỗi nhẹ X02.1, vị trí oxy hóa ra khỏi CDR3 của chuỗi nặng X02.1 và peptit gắn kết mạnh với MHC Class II giả định ra khỏi vùng khung 3 của chuỗi nặng X02.1 được dự báo nhờ phương pháp phân tích *in silico* (Epibase, Lonza, UK), Hình 4.

Bảng 8

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A02.2	Không	13	E83I, D85T	65
A02.3	L74S	17	E83I, D85T	65
A02.4	H40P	18	E83I, D85T	65
A02.5	T(82A)S	19	E83I, D85T	65
A02.6	L74S, I78F, R81K, T(82A)S	20	E83I, D85T	65
A02.12	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T	65
A02.13	H40P, L74S, I78F, R81K, T(82A)S	35	E83I, D85T	65
A02.37	L74S, I78F, R81K, T(82A)S,	34	E83I, D85T, M89L	66

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
	M(100C)L			
A02.46	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69Q	67
A02.47	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69T	68
A02.48	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69G	69
A02.49	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69H	70
A02.50	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69K	71
A02.51	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69P	72

Các kháng thể được liệt kê trong Bảng 8 được phân tích sự biểu hiện protein và khả năng gắn kết với CD38 nhờ cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Phép phân tích hiệu lực cũng được thực hiện bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy tế bào thu được từ các tế bào đã chuyển nhiễm để đánh giá hoạt tính tương đối của mỗi protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu như được chỉ ra trong Ví dụ 5. Dữ liệu thu được được nêu trong Bảng 9.

Bảng 9

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Annexin V Thử nghiệm (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)
A02.2	30,2	756	N/T	N/T	N/T
A02.3	21,6	835	N/T	N/T	N/T
A02.4	27,3	809	N/T	N/T	N/T
A02.5	22,0	788	N/T	N/T	N/T
A02.6	33,7	895	N/T	N/T	N/T
A02.12	25,3	N/A	2,7	7,0	236
A02.46	3,1	914	2,2	5,8	1190
A02.47	26,5	1455	3,10	4,44	N/T
A02.48	3,4	921	2,0	5,6	562
A02.49	3,0	946	2,1	5,5	875
A02.50	3,1	809	1,9	6,1	1681
A02.51	1,8	368	2,0	5,8	3741

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa Caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. N/A - Không sẵn có; N/T - Không được kiểm tra.

Trong số các protein được kiểm tra A02.12 được biểu hiện tốt và thể hiện hiệu lực trong các thử nghiệm Annexin V, Caspaza và tăng sinh tế bào. Sự thế N69T trong kháng thể A02.47 không ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện hoặc hiệu lực trong các thử nghiệm Annexin V hoặc Caspaza cho thấy có thể loại bỏ các vị trí loại amit. Sự thế N69T có thể được hợp nhất vào các cấu trúc khác trong bản mô tả để loại bỏ vị trí loại amit giả định với sự giảm tối thiểu hoạt tính chức năng của kháng thể tạo thành.

Ví dụ tham chiếu 2: Phân tích tính sinh miễn dịch *in silico* của trình tự axit amin chuỗi nhẹ A02.1

Epitop sinh miễn dịch giả định được nhận biết trong trình tự axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ của A02.1 bằng cách sử dụng phần mềm phân tích Epibase (Lonza, UK). Để loại bỏ epitop sinh miễn dịch giả định, sự thay thế được đưa vào trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.1 này (Hình 4). Chuỗi nhẹ với tính sinh miễn dịch dự đoán thấp hơn được biểu hiện đồng thời trên các tế bào HEK293E với vùng thay đổi trên chuỗi nặng A02.12 (SEQ ID NO: 34) được định dạng trên vùng ổn định IgG4 chứa sự thay thế S228P được dung hợp với A145D-IFN được làm suy yếu. Các biến thể kháng thể tạo ra được mô tả chi tiết trong Bảng 10.

Bảng 10

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A02.18	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47E	73
A02.19	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47G	74
A02.20	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47N	75
A02.21	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47P	76
A02.22	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47S	77
A02.23	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L48E	78
A02.24	L74S, I78F, R81K, T(82A)S,	34	E83I, D85T, L48P	79

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
	M(100C)L			
A02.25	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y49E	80
A02.26	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y49Q	81
A02.27	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50P	82
A02.28	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50N	83
A02.29	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50T	84
A02.30	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y51D	85
A02.31	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52E	86
A02.32	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52H	87
A02.33	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52Q	88
A02.34	L74S, I78F, R81K,	34	E83I, D85T,	89

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
	T(82A)S, M(100C)L		H(54A)N	
A02.35	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, H(54A)P	90
A02.36	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, K(54B)D	91

Các kháng thể nêu trên được phân tích sự biểu hiện protein, khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR, và hiệu lực bằng các sử dụng màng dịch nổi nuôi cấy tế bào như được mô tả trong Ví dụ 5. Kết quả của những thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 11. Dữ liệu này chỉ ra rằng sự thế của một số gốc nahwmf làm giảm tính sinh miễn dịch dự đoán của kháng thể tạo ra các protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu mà biểu hiện và có hiệu lực chức năng trong các thử nghiệm Annexin V, Caspase và tăng sinh tế bào.

Bảng 11

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệ Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)
A02.18	9,3	745	N/T	N/T	N/T
A02.19	8,0	741	N/T	N/T	N/T
A02.20	9,1	N/T	2,2	5,6	37
A02.21	3,3	DNB	N/T	N/T	N/T
A02.22	10,4	738	N/T	N/T	N/T
A02.23	15,9	192	2,7	6,9	N/T

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệ Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)
A02.24	23,5	87	1,4	2,3	N/T
A02.25	25,7	80	3,0	4,3	2477
A02.26	35,0	383	3,2	6,0	66
A02.27	12,3	DNB	1,3	2,5	29910
A02.28	16,1	422	2,7	6,3	N/T
A02.29	19,7	150	2,7	5,8	133
A02.30	25,2	122	1,9	2,5	N/T
A02.31	28,4	359	3,0	7,1	514
A02.32	13,5	663	2,7	7,7	60
A02.33	11,2	107	N/T	N/T	N/T
A02.34	16,6	407	4,8	5,1	503
A02.35	11,2	738	2,4	4,8	3050
A02.36	16,7	192	2,8	8,0	N/T

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa Caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. DNB - không gắn kết; N/T - Không được kiểm tra.

Ví dụ tham chiếu 3: Sự thế nhiều axit amin tạo ra biến thể tối ưu hóa A02.1

Bằng cách phối hợp các thay thế mà cải thiện tính sinh miễn dịch, khả năng sản xuất hoặc hiệu lực của các kháng thể kháng CD38 trên đây vào cấu trúc gen đơn lẻ, thu được các kháng thể kháng CD38 và các protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu được tối ưu hóa ở mức độ cao. Bảng 12 mô tả tóm tắt các thay thế tổ hợp này và chi tiết về các tổ hợp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được biểu hiện đồng thời ở các tế bào HEK293E và được thử nghiệm sau đó.

Bảng 12

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A02.16	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S E83I, D85T, M89L, N94Q	92
A02.17	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S E83I, D85T, M89L, N94E	93
A02.52	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94E	94
A02.53	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94E	95
A02.54	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	96
A02.55	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	97
A02.56	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, M89L, E83I, D85T, N94E	98
A02.57	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, E83I, D85T, M89L, N94E	99
A02.58	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, E83I, D85T, M89L, N94Q	100
A02.59	L74S, I78F,	34	Y30S, S52E, E83I,	101

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng (Tương ứng với A02.1)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
	R81K, T(82A)S, M(100C)L		D85T, M89L, N94Q	
A02.60	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	102
A02.61	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	103
A02.62	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	104
A02.63	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	105
A02.64	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	106
A02.65	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	107
A02.66	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	108
A02.67	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	109

Mỗi kháng thể được mô tả trong Bảng 12 được phân tích sự biểu hiện protein, khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR, và hiệu lực bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy tế bào. Dữ liệu thu được được nêu trong Bảng 13. Kết quả này chứng tỏ rằng việc phối hợp các thay thế được dự đoán là có lợi *in silico* tạo ra một số protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu that được biểu hiện và có hiệu lực chức năng trong các thử nghiệm Annexin V, caspaza và tăng sinh tế bào.

Bảng 13

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)
A02.14	8,1	1247	2,18	5,47	398
A02.15	29,6	1409	3,92	5,62	491
A02.16	5,7	1050	2,4	7,9	636
A02.17	10,0	1103	3,7	5,7	467
A02.52	2,8	416	2,0	5,4	2665
A02.53	3,0	545	2,2	4,7	6338
A02.54	1,8	250	1,9	5,9	15350
A02.55	2,1	436	2,2	4,5	12740
A02.56	2,0	178	1,7	4,3	13860
A02.57	2,7	345	2,5	6,6	6363
A02.58	2,3	273	1,9	4,9	9142
A02.59	1,2	388	2,0	4,7	6176
A02.60	1,3	DNB	1,5	3,3	185600
A02.61	1,2	DNB	1,7	4,1	65160
A02.62	1,3	DNB	1,8	5,0	55590
A02.63	1,2	DNB	1,7	3,4	152100
A02.64	1,1	DNB	1,8	3,2	89120
A02.65	1,4	DNB	1,6	4,1	37240
A02.66	1,3	DNB	1,6	4,0	57540
A02.67	1,6	DNB	2,3	3,9	82760

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM DNB - không gắn kết; N/T - Không được kiểm tra.

Ví dụ tham chiếu 4: Việc cặp đôi các kháng thể kháng CD38 chuỗi nặng và chuỗi nhẹ khác nhau

Để xác định xem liệu có thể thu được các protein dung hợp chức năng kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu hay không, các chuỗi nặng (SEQ ID NO: 110) và chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 112) từ kháng thể X910/12-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4 được mô tả trong PCT/AU2012/001323, và các chuỗi nặng (SEQ ID NO: 111) và chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 113) từ kháng thể X913/15-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4 được mô tả trong PCT/AU2012/001323, được cặp đôi với nhau theo các tổ hợp khác nhau và với các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mô tả trong các ví dụ trên đây. Tóm tắt về các cặp đôi chuỗ nặng và chuỗi nhẹ được đề xuất được liệt kê trong Bảng 14.

Bảng 14

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A02.38	34	113
A02.39	34	112
A02.40	111	65
A02.41	110	65
X913/15-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4	111	113
A02.43	110	113
A02.44	111	112
X910/12-HC-L0- IFN-alpha (A145D) IgG4	110	112

Mỗi kháng thể tđược phân tích sự biểu hiện protein, khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR, và hiệu lực bằng cách sử dụng thử nghiệm xác định hiệu lực của dịch nổi nuôi cấy tế bào. Kết quả của những thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 15a. Dữ liệu này chỉ ra rằng khi ghép cặp các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ khác nhau từ các

kháng thể khá biệt giúp tạo ra một số protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu mà được biểu hiện và có hiệu lực chức năng trong các thử nghiệm Annexin V, caspaza và tăng sinh tế bào.

Bảng 15a

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)
A02.38	2,9	DNB	0,9	4,3
A02.39	21,3	66	2,5	6,6
A02.40	2,1	DNB	1,0	4,4
A02.41	50,0	165	2,6	6,7
X913/15-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	8,2	96	2,2	5,4
A02.43	2,5	DNB	0,9	4,1
A02.44	2,2	DNB	1,0	4,5
X910/12-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	27,1	125	2,6	5,9

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa Caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. DNB - không gắn kết.

Các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu nêu trên được chọn lọc, tinh chế và được phân tích về khả năng gắn kết với các tế bào dương tính với CD38 trong các thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Ngoài ra, thử nghiệm hiệu lực được lặp lại để việc xác định hoạt tính tương đối của mỗi protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu là chính xác hơn. Kết quả của các thử nghiệm này được nêu trong Bảng 15b.

Bảng 15b

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC50 (pM)	Các hình
A02.1	1,45	1,86	4,2	278,2	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
A02.2	2,46	1,94	4,4	175,7	13, 19
A02.3	0,96	1,86	3,5	254,9	13, 19
A02.4	1,50	1,88	3,8	198,3	13, 19
A02.5	1,45	1,88	4,3	146,3	13, 19
A02.6	1,42	2,03	3,5	102,3	13, 15, 19, 20
A02.8	1,93	1,91	3,8	125,5	13, 19
A02.9	1,03	1,96	3,6	107,1	13, 19
A02.10	1,48	1,95	3,8	125,6	13, 19
A02.11	3,48	1,98	3,9	374	13, 19
A02.12	3,40*	1,40	3,4	23,66	14, 16, 19, 21
A02.14	10,01*	1,82	2,5	398,20	19
A02.15	1,97*	3,09	6,8	491,70	19
A02.16	3,89*	2,66	5,2	636,80	14, 19
A02.17	9,32*	2,23	3,2	467,1	14, 19

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC50 (pM)	Các hình
A02.18	1,64	1,55	3,7	78,72	19
A02.19	1,07	1,63	3,5	230,3	19
A02.20	15,92*	1,61	2,9	36	19
A02.22	1,58	1,91	3,8	207	19
A02.25	0,37*	1,42	2,4	2477	19
A02.26	37,99*	1,56	2,0	66	19
A02.27	LB*	1,06	1,0	29910	14, 16, 19
A02.29	0,48*	1,55	3,0	133	19
A02.31	0,26*	1,78	2,1	514	14, 16, 19
A02.32	LB*	1,83	3,3	605	19
A02.33	1,54	1,96	3,7	741	16, 19
A02.34	0,89*	3,06	4,7	503	19
A02.35	3,44*	1,71	1,5	3050	19
A02.37	LB*	2,05	4,3	128	19
A02.39	LB*	1,92	4,3	3714	19
A02.41	0,78*	2,01	3,4	554	14, 19
A02.42	LB*	1,52	3,3	310	19

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng ARP-1 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC50 (pM)	Các hình
A02.45	0,71*	1,66	1,6	1697	19
A02.47	16,35*	1,53	4,69	144,3	19

Thử nghiệm gắn kết dòng dùng để chỉ nồng độ của kháng thể cần thiết để đạt được 50% cường độ huỳnh quang trung bình tối đa. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa Caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. LB – gắn kết yếu, không đủ đối với trị số EC_{50}. *kháng thể được kiểm tra trong thử nghiệm gắn kết dòng đối với dòng tế bào H929. Trị số được báo cáo là EC_{50} tính bằng µg/mL.

Hình 5 liệt kê chuỗi nặng thay đổi liên ứng và Hình 6 liệt kê chuỗi nhẹ thay đổi liên ứng của các cấu trúc liên quan A02.1 kèm theo hoạt tính chức năng. Có thể hình dùng rõ hơn là tổ hợp các thay thế có thể được tạo ra như các tổ hợp được mô tả đối với các kháng thể kháng CD38 X02.114, X02.115, X02.116, X02.117, X02.118, X02.119 (Hình 6), X02.120, X02.121, X02.122, X02.123, X02.124, X02.125, X02.126 hoặc X02.127 (Hình 30). Ngoài ra, các kháng thể kháng CD38 nêu trên cũng có thể được xây dựng ở dạng các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu và được kiểm tra hoạt tính chức năng như được nêu trong bản mô tả này.

Mô hình ghép dị loài đa u tủy H929

Hiệu lực *in vivo* của A02.1 đã được kiểm tra trước đây trong mô hình đa u tủy NCI- H929 s.c. như được mô tả trong Ví dụ 5. A02.1 được chỉ ra là có hoạt tính chống khối u tiềm năng. Dữ liệu này được đưa ra trong PCT/AU2012/001323.

Mô hình ghép dị loài đa u tủy H929 có thể được dùng để kiểm tra hoạt tính chống khối u của các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu bất kỳ được mô tả trên đây.

IFN được làm suy yếu là cần thiết đối với quá trình chết tế bào có lập trình từ trước và sự hoạt hóa caspaza trong các dòng tế bào khối u

Bằng cách sử dụng thử nghiệm Annexin V và thử nghiệm caspaza. Đã chứng minh được rằng hoạt tính chết tế bào có lập trình từ trước và sự hoạt hóa caspaza tiềm năng là phụ thuộc vào các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu chứa IFN được làm suy yếu (Bảng 16a, Hình 18). Trong thử nghiệm Annexin V, các protein chứa IFN đã được làm suy yếu (A02.1 và A02,6) có hoạt tính lớn hơn gấp hai lần so với các protein không chứa IFN được làm suy yếu (X02.1 và X02,6).

Bảng 16a

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)
A02.1	3,57	5,60
X02.1	1,50	2,34
A02.6	2,03	3,5
X02.6	1,04	0,40

Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa Caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM.

Ví dụ 1: Phương pháp chung

Sản xuất kháng thể và cấu trúc dung hợp kháng thể ở các tế bào HEK-293E. Các cấu trúc protein mã hóa ADN plasmid (các kháng thể và các cấu trúc liên quan kháng thể-IFN-alpha2b) được tạo ra bằng cách sử dụng HiSpeed Plasmid Maxi Kit (Qiagen, Valencia, CA) và sau đó được chuyển nhiễm vào các tế bào HEK293E (CNRC, Montreal, Canada), được sinh trưởng trong môi trường tổng hợp F17 được bổ sung 0,45% (w/v) D-(+)-Glucose (Sigma, Castle Hill, NSW), 25 µg/mL Geneticin (Invitrogen, Carlsbad, CA), và 1 x GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA) bằng cách sử dụng chất chuyển nhiễm sẵn có trên thị trường và môi trường OptiMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA). Sau khi để biểu hiện trong 6 ngày trong tủ ấp được cung cấp 5% CO_2 và lắc ở tốc độ 120 vòng/phút, môi trường nuôi cấy được phân lập và được đưa đi tinh chế nhờ ái lực bằng cách sử dụng hạt agarose Protein A Mab Select SuRe™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Các cấu trúc protein đã tinh chế được trao

đổi với dung dịch đệm vào cột chứa 0,2M arginin HCl, 25mM axit xitric, 71,5mM natri hyđroxit ở độ pH 6,0 bằng cách sử dụng cột PD Midi-Trap G-25 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) hoặc cột HiPrep 26/10 Desalting (HiTrap Desalting HiPrep 26/10 Desalting). Tiếp theo, các cấu trúc protein đã tinh chế được cô đặc bằng cách sử dụng thiết bị lọc siêu ly tâm 50 kDa Amicon (Millipore, Billerica, MA), sau đó xác định hàm lượng protein bằng cách đọc đọ hấp thụ ở 280nM.

Sản xuất kháng thể và cấu trúc dung hợp kháng thể ở các tế bào CHO.

Các cấu trúc protein mã hóa ADN plasmid (các kháng thể và các cấu trúc liên quan kháng thể-IFN-alpha2b) được tạo ra bằng cách sử dụng kit HiSpeed Plasmid Maxi (Qiagen, Valencia, CA) và tiếp theo được chuyển nhiễm vào các tế bào CHO (Lonza) được sinh trưởng trong môi trường biểu hiện Freestyle™ CHO (Invitrogen, Carlsbad, CA) bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nhiễm sẵn có trên thị trường và môi trường OptiPro SFM™ (Invitrogen, Carlsbad, CA). Sau khi để biểu hiện trong 6 ngày trong tủ ấp được cung cấp 10% CO_2 và lắc ở tốc độ 120 vòng/phút, môi trường nuôi cấy được phân lập và được đưa đi tinh chế nhờ ái lực bằng cách sử dụng hạt agarose Protein A Mab Select SuReTM (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Các cấu trúc protein đã tinh chế được trao đổi với dung dịch đệm vào cột chứa 0,2M arginin.HCl, 25mM axit xitric, 71,5mM natri hyđroxit ở độ pH 6,0 bằng cách sử dụng cột PD Midi-Trap G-25 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) hoặc cột HiPrep 26/10 Desalting (HiTrap Desalting HiPrep 26/10 Desalting). Tiếp theo, các cấu trúc protein đã tinh chế được cô đặc bằng cách sử dụng thiết bị lọc siêu ly tâm 50 kDa Amicon (Millipore, Billerica, MA), sau đó xác định hàm lượng protein bằng cách đọc đọ hấp thụ ở 280nM.

Các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu gắn kết với CD38 như được xác định bởi phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (Surface Plasmon Resonance - SPR). Khả năng gắn kết của kháng thể kháng CD38 và protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu với CD38 ở người được xác định bằng cách sử dụng dịch nổi tế bào chuyển nhiễm chưa được tinh chế được bào chế ở tỷ lệ 7:1 với chất khử liên kết không đặc hiệu (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Tóm lại, bằng cách sử dụng Biacore™ 3000 hoặc T200, Protein A được cố định lên trên Flow Cell (FC) 1 (FC1) và FC2 (hoặc theo cách khác FC3 và FC4) của CM5 vi mạch cảm biến loại nghiên cứu bằng cách sử dụng phản ứng ngẫu hợp amin, thu được khoảng 1500 RU. FC2 (hoặc FC4) được sử dụng làm mẫu tham chiếu trong toàn bộ các thí nghiệm. Các thí nghiệm được chạy ở 37° C trong dung dịch đệm HBS-P+ (0,01 M HEPES, 0,15 M NaCl, 0,005% v/v chất hoạt động bề mặt P20, pH 7,4). Ở tốc độ dòng 20 µl/phút, tất

cả các Flow Cell được tái tạo với 10µL natri hyđroxit 50mM trước khi 40 µL dịch nổi chứa protein được cho qua chỉ FC1 (hoặc FC3). 30µL CD38 (10 µg/mL trong dung dịch đệm chạy mẫu) hoặc 30 µL dung dịch đệm chạy mẫu được bơm vào FC1 và FC2 với thời gian phân tích là 5 phút. Cả hai bề mặt được tái tạo hai lần bằng natri hyđroxit. Kết quả được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá BIA được cung cấp cùng với thiết bị này. Microsoft Excel được sử dụng để tính toán. Phần mềm đánh giá BIA tự động trừ sensorgram tham chiếu, thu được vết FC2-1 (hoặc FC4-3) đối với mỗi mẫu. Tham chiếu kép được thực hiện đối với mỗi kháng thể được kiểm tra bằng cách trừ sensorgram của lần bơm CD38 cho sensorgram của lần bơm dung dịch đệm chạy mẫu trắng. Protein A bắt giữ được dùng để chỉ số đơn vị đáp ứng đo được từ sensorgram ở thời điểm cố định tại 412,5 giây và số đơn vị này tương ứng với lượng protein được bắt giữ trên bề mặt Protein A. Lượng CD38 gắn kết là số đơn vị đáp ứng đo được ở 507,5 giây và biểu thị lượng CD38 đã gắn kết với bộ phận cảm biến bắt giữ protein. Lượng CD38 phân ly là số đơn vị đáp ứng đo được ở 865,5 giây và biểu thị lượng CD38 gắn kết với bề mặt bắt giữ protein sau khoảng 300 giây của pha phân ly. Phương pháp đánh giá BIA được sử dụng để điều chỉnh sensorgram cho vừa bằng cách sử dụng phương trình Langmuir 1:1 để tạo ra hằng số kết hợp cân bằng (KD)

Protein A HPLC.

Phần dịch nổi được phân tích bằng HPLC protein A có sử dụng cột POROS A/20 2,1x30mm Id (Applied Biosystems) được gắn với hệ thống sắc ký Agilent 1100. Cột được làm cân bằng với PBS pH7,4, và protein được rửa giải bằng PBS được điều chỉnh đến độ pH 2,2. Đường cong tiêu chuẩn được tạo ra bằng cách sử dụng lượng đã biết của kháng thể đơn dòng trong PBS. Sắc ký đồ, ở chiều dài bước sóng 215nM hoặc 280nM, được tích hợp bằng cách sử dụng phần mềm của nhà sản xuất và diện tích dưới đường cong (AUC) được báo cáo và được nội suy dựa vào đường cong tiêu chuẩn được tạo ra để ước tính nồng độ.

Việc gắn kết của các kháng thể và các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu với dòng tế bào dương tính với CD38, ARP-1 và H929 nhờ phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy.

Dòng tế bào đa u tủy ARP-1 là quà tặng của tiến sỹ Bart Barlogie MD, Gám đốc Viện u tủy thuộc Đại học của Trung tâm y tế Arkansas (Little Rock, AK). Dòng tế bào này được mô tả trong tài liệu: Hardin J. et al. (1994) Blood. 84:3063-70). Dòng tế bào đa u tủy NCI-H929 (H929) được mua từ ATCC (CRL-9068, Gazdar, Blood 67: 1542-1549, 1986).

Khả năng gắn kết của các kháng thể hoặc các cấu trúc kháng thể-interferon với các dòng tế bào u tủy ARP-1 hoặc H929 dương tính với CD38 theo các thử nghiệm dựa trên phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy được kiểm tra. Các tế bào ARP-1 hoặc các tế bào H929 (5 x 10^5, như được đánh giá bởi phương pháp đếm tế bào với trypan blue) được ủ với mỗi protein hoặc với kháng thể đơn dòng IgG4 ở người với cấu trúc protein đặc hiệu không thích đáng ở các nồng độ khác nhau trong 50 µL dung dịch đệm FACS (PBS cộng 1% huyết thanh bào thai bò, FCS, 0,2M HEPES, 0,5M EDTA) trong đĩa 96 lỗ trong 60 phút trên đá trong bóng tối. Các tế bào được rửa ba lần bằng dung dịch đệm FACS trước khi ủ trong 30 phút trong 50 µL dung dịch đệm FACS chứa IgG kháng người ở dê (đặc hiệu Fc, được tiếp hợp với fluorescein isothioxyanat, FITC; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Sau khi rửa ba lần bằng dung dịch đệm FACS, các tế bào được cố định bằng 50µL PBS chứa 4% formaldehyt v/v và được ủ ở 4°C trong bóng tối trong16 giờ. Các tế bào đã ủ trong hỗn dịch được pha loãng bằng 150 µL dung dịch đệm FACS nữa và được phân tích khả năng gắn kết bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy trên thiết bị FACS Canto II (BD Biosciences, San Diego, CA) có sử dụng bộ tán xạ phía trước, bộ tán xạ bên và cường độ huỳnh quang trong dải tần số FITC. Trị số được báo cáo là cường độ huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity - MFI).

Thử nghiệm đích

Thử nghiệm tăng sinh tế bào Daudi: Thử nghiệm này được sử dụng để định lượng hoạt tính chống tăng sinh của IFN và các cấu trúc protein dung hợp kháng thể-IFN trên các tế bào biểu hiện CD38. Các tế bào Daudi biểu hiện CD38 dưới dạng kháng nguyên liên kết bề mặt tế bào. Khả năng sống sót của các tế bào được xác định bằng cách sử dụng chất phản ứng CellTiter-Glo®, Cat #G7570, do Promega (Madison, Wisconsin) cung cấp. Đây là thử nghiệm trên cơ sở sự phát quang xác định khả năng sống sót của các tế bào trong dịch nuôi cấy dựa trên việc định lượng ATP. Cường độ tín hiệu tỷ lệ thuận với số lượng các tế bào sống sót trên đĩa vi chuẩn độ. Chi tiết của thử nghiệm này là như sau: Các tế bào Daudi (thu được từ ATCC, Manassas, VA) được nuôi cấy trong đĩa T75 (TPP, Trasadingen, Switzerland, cat# 90076) đến mật độ được ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,5 x 10^5 đến 0,8 x 10^5 tế bào sống sót/mL trong RPMI 1640 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, cat # 10-040- CV) với 10% huyết thanh bào thai bò (FBS; Hyclone, Logan, UT cat# SH30070.03). Thu nhận tế bào bằng cách ly tâm ở 400 x g trong năm phút, gạn phần dịch nổi, và tái tạo huyền phù đối với viên kết tế bào trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, các tế bào được đếm và mật độ được điều chỉnh đến 3,0 x 10^5 tế bào/mL trong RPMI 1640 +

10% FBS. Tiếp theo, 50µL hỗn dịch tế bào được chia thành các phần phân ước vào mỗi lỗ of a đĩa nuôi cấy mô đáy trong 96 lỗ (dưới đây được gọi là "đĩa thí nghiệm") (TPP, cat# 92067). Trên một đĩa 96 lỗ vô trùng riêng biệt (dưới đây gọi là "đĩa pha loãng"; Costar, Corning, NY cat# 3879), các mẫu kiểm tra được pha loãng theo dãy làm hai mẫu trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL/lỗ được chuyển từ đĩa pha loãng sang đĩa thí nghiệm. Tiếp theo, đĩa thí nghiệm được ủ trong 4 ngày ở 37°C với 5% CO_2. Hỗn hợp gồm dung dịch đệm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà sản xuất và cơ chất thử nghiệm (dưới đây gọi là "chất phản ứng CellTiter-Glo®", được trộn theo hướng dẫn của nhà sản xuất) được bổ sung vào đĩa thí nghiệm ở 100 µL/lỗ. Đĩa được lắc trong hai phút.

Tiếp theo, 100 µL/lỗ được chuyển từ đĩa thí nghiệm vào đĩa màu trắng đục đáy bằng 96 lỗ (dưới đây gọi là "đĩa thử nghiệm"; BD Biosciences, Franklin 5 Lakes, NJ cat# 35 3296). Tiếp theo, toàn bộ các chất có trong đĩa thử nghiệm được để ổn định trong bóng tối trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Đĩa được đọc trên thiết bị đếm Victor 3V Multilabel Counter (Perkin Elmer, Waltham, MA, model# 1420-041) trên tần số quang phổ huỳnh quang và độ phát huỳnh quang được đo. Kết quả được biểu thị dưới dạng "đơn vị huỳnh quang tương đối" (relative luminescence units - RLU).

Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Prism 5 (Graphpad, San Diego, CA) có sử dụng phương pháp hồi quy không tuyến tính và lắp vào đường cong 3 thông số để xác định điểm giữa của đường cong (EC50).

Thử nghiệm tăng sinh tế bào ARP-1: Thử nghiệm này được sử dụng để định lượng hoạt tính chống tăng sinh của IFN và cấu trúc protein dung hợp kháng thể-IFN đối với các tế bào dương tính với kháng nguyên CD38. Các tế bào ARP-1 biểu hiện CD38 dưới dạng các kháng nguyên liên kết bề mặt tế bào. Khả năng sống sót của các tế bào được xác định bằng cách sử dụng chất phản ứng CellTiter-Glo®, Cat #G7570, do Promega (Madison, Wisconsin) cung cấp. Đây là thử nghiệm dựa trên sự phát quang xác định khả năng sống sót của các tế bào trong dịch nuôi cấy dựa trên việc định lượng ATP. Cường độ tín hiệu tỷ lệ thuận với số lượng các tế bào sống sót trên đĩa vi chuẩn độ.

Chi tiết của thử nghiệm này là như sau: Các tế bào ARP-1 được nuôi cấy trong đĩa T175 (Costar, Corning, NY Lakes, NJ, cat# CLS431080) đến mật độ được ưu tiên nằm trong khoảng từ 2,0 x 10^5 đến 2,0 x 10^6 tế bào sống sót/mL trong RPMI 1640 (Life Technologies, Mulgrave, VIC, cat # 11875-093) với 10% huyết thanh bào thai bò (FBS; AusGeneX, Molendinar, QLD, Australia cat# FBS500S). Thu nhận tế bào

bằng cách ly tâm ở 400 x *g* trong năm phút, gạn phần dịch nổi, và tái tạo huyền phù đối với viên kết tế bào trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, các tế bào được đếm và mật độ được điều chỉnh đến 2,0 x 10^5 tế bào/mL trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL hỗn dịch tế bào được chia thành các phần phân ước vào mỗi lỗ của đĩa đĩa trắng đục đáy bằng 96 lỗ (dưới đây gọi là "đĩa thí nghiệm"; Costar, Corning, NY Lakes, NJ, cat# CLS3917). Trên một đĩa 96 lỗ vô trùng riêng biệt (dưới đây gọi là "đĩa pha loãng"; Costar, Corning, NY cat# 3799), các mẫu kiểm tra được pha loãng theo dãy làm hai mẫu trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL/lỗ được chuyển từ đĩa pha loãng sang đĩa thí nghiệm. Tiếp theo, đĩa thí nghiệm được ủ trong 4 ngày ở 37°C với 5% CO_2. Mỗi đĩa thí nghiệm bao gồm cấu trúc kháng thể bố mẹ IFN làm mẫu đối chứng liên quan.

Hỗn hợp gồm dung dịch đệm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà sản xuất và cơ chất thử nghiệm (chất phản ứng CellTiter-Glo®, được trộn theo hướng dẫn của nhà sản xuất) được bổ sung vào đĩa thí nghiệm ở 100 µL/lỗ. Đĩa được lắc trong hai phút. Tiếp theo, toàn bộ các chất có trong đĩa thử nghiệm được để ổn định trong bóng tối trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩaFLUOstar Galaxy (BMG Labtech, Durham, NC) trên tần số quang phổ huỳnh quang và độ phát huỳnh quang được đo. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Prism 5 (Graphpad, San Diego, CA) có sử dụng phương pháp hồi quy không tuyến tính và lắp vào đường cong 3 thông số để xác định điểm giữa của đường cong (EC50).

Thử nghiệm Annexin V: Thu nhận tế bào H929 bằng cách ly tâm ở 400 x *g* trong năm phút, gạn phần dịch nổi, và tái tạo huyền phù đối với viên kết tế bào trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, các tế bào được đếm và mật độ được điều chỉnh đến 1,0 x 10^6 tế bào/mL trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL hỗn dịch tế bào được chia thành các phần phân ước vào mỗi lỗ của đĩa trong suốt đáy bằng 96 lỗ (dưới đây gọi là "đĩa thí nghiệm;" Costar, Corning, NY cat# CL3799). Trên một đĩa 96 lỗ vô trùng riêng biệt (dưới đây gọi là "đĩa pha loãng"; Costar, Corning, NY cat# 3799), các mẫu kiểm tra được pha loãng đến 40nM làm bốn mẫu lặp trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL/lỗ được chuyển từ đĩa pha loãng sang đĩa thí nghiệm. Tiếp theo, đĩa thí nghiệm được ủ trong 24 giờ ở 37°C với 5% CO_2. Tiếp theo, các tế bào được ly tâm ở 400 *x g* trong 5 phút, phần dịch nổi được gạn và tái tạo huyền phù trong 100 µL dung dịch đệm HEPES chứa Annexin V-FITC (1/200) và 7-AAD (1/50). Tiếp theo, các tế bào được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân tích sự nhuộm màu Annexin V và 7-AAD theo phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy trên thiết bị FACS Canto II (BD Biosciences, San Diego, CA) có sử

dụng bộ tán xạ phía trước, bộ tán xạ bên, các tần số quang phổ FITC và PerCP-Cy5.5. Các tế bào dương tính với Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM và được biểu hiện dưới dạng số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý.

Thử nghiệm caspaza: Các caspaza 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 đã hoạt hóa được xác định với chất phản ứng dùng cho thử nghiệm Homogeneous Caspaza, Cat #12236869001 để đo độ phát huỳnh quang, do Roche (West Sussex, UK) cung cấp sau khi xử lý bằng các kháng thể thử nghiệm. Chi tiết của thử nghiệm này là như sau:

Các tế bào ARP-1 mà biểu hiện mức CD38 cao được nuôi cấy trong đĩa T175 (Costar, Corning, NY Lakes, NJ, cat# CLS431080) đến mật độ được ưu tiên nằm trong khoảng từ 2,0 x 10^5 đến 2,0 x 10^6 tế bào sống sót/mL trong RPMI 1640 (Life Technologies, Mulgrave, VIC, cat # 11875-093) với 10% FBS (AusGeneX, Molendinar, QLD, Australia cat# FBS500S). Thu nhận tế bào bằng cách ly tâm ở 400 *x g* trong năm phút, gạn phần dịch nổi, và tái tạo huyền phù đối với viên kết tế bào trong RPMI 1640 Phenol red-free (Life Technologies, Mulgrave, VIC, cat # 11835-030) + 10% FBS. Tiếp theo, các tế bào được đếm và mật độ được điều chỉnh đến 2,0 x 10^5 tế bào/mL trong RPMI 1640 Phenol red free + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL hỗn dịch tế bào được chia thành các phần phân ước vào mỗi lỗ của đĩa trong suốt có thành bao màu đen 96 lỗ (dưới đây gọi là "đĩa thí nghiệm"; Costar, Corning, NY cat# CLS3603). Trên một đĩa 96 lỗ vô trùng riêng biệt (dưới đây gọi là "đĩa pha loãng"; Costar, Corning, NY cat# 3799), các mẫu kiểm tra được pha loãng đến 40nM làm bốn mẫu lặp trong RPMI 1640 Phenol red free + 10% FBS. Tiếp theo, 50 µL/lỗ được chuyển từ đĩa pha loãng sang đĩa thí nghiệm. Tiếp theo, đĩa thí nghiệm được ủ trong 24 giờ ở 37°C với 5% CO_2. Dung dịch đệm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà sản xuất được bổ sung vào cơ chất được cung cấp bởi nhà sản xuất và được trộn theo hướng dẫn của nhà sản xuất để tạo ra "dung dịch cơ chất." Tiếp theo, 100 µL dung dịch cơ chất được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Đĩa được lắc trong 2 phút. Tiếp theo, đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trong bóng tối và cuối cùng được đọc trên thiết bị đọc đĩa FLUOstar Galaxy (BMG Labtech, Durham, NC) với bộ lọc kích thích ở 470-500nM và bộ lọc phát xạ ở 500-560nM và cường độ phát huỳnh quang được đo và biểu thị dưới dạng số lần thay đổi so với các tế bào chưa được xử lý. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM.

Thử nghiệm sai đích

Thử nghiệm gen thông báo iLite: Thử nghiệm iLite "sai đích" (PBL Interferon Source, Piscataway, NJ, Cat# 51100) được thử nghiệm rộng rãi như được mô tả bởi nhà sản xuất, có bổ sung bước phong bế IgG người. Dòng tế bào iLite được mô tả bởi nhà sản xuất như là "dòng tế bào chuyển nhiễm ổn định có nguồn gốc từ dòng tế bào tiền bạch cầu đơn nhân to ở người sắn có trên thị trường được đặc trưng bởi sự biểu hiện của kháng nguyên MHC Class II, cụ thể là kháng nguyên lympho bào ở người (HLADR), trên bề mặt tế bào." Dòng tế bào này chứa một luciferaza được chuyển nhiễm ổn định, sự biểu hiện của chúng được kích thích bởi yếu tố đáp ứng interferon (interferon-response element - IRE), cho phép hoạt tính interferon được định lượng dựa trên công suất phát quang. Nhà sản xuất cung cấp đĩa iLite (dưới đây được gọi là đĩa thử nghiệm) và chất pha loãng được lấy ra từ tủ lạnh ở -80°C và được để cân bằng đến nhiệt độ trong phònghòng. Tiếp theo, 50 µL dịch pha loãng được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Các lọ chứa các tế bào thông báo được cung cấp bởi nhà sản xuất được lấy ra từ tủ lạnh ở -80°C và được làm tan giá trong chậu nước ở 37°C. Tiếp theo, các phần phân ước 25 µL chứa các tế bào được phân phối vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Tiếp theo, 12,5 µL IgG người ở nồng độ 8 mg/mL mà được pha loãng trong RPMI 1640 + 10% FBS (Sigma Chemicals, St. Louis, MO; cat# I4506) được bổ sung vào mỗi lỗ. Toàn bộ hỗn hợp được trộn và được ủ ở 37°C trong 15 phút. Trên một "đĩa pha loãng" riêng biệt, các mẫu kiểm tra được pha loãng theo dãy làm hai mẫu trong RPMI 1640 + 10% FBS. Tiếp theo, 12,5 µL mẫu kiểm tra được chuyển từ đĩa pha loãng đến đĩa thử nghiệm. Sau đó, đĩa thử nghiệm được ủ ở 37°C với 5% CO_2 trong 17 giờ. Dung dịch đệm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà sản xuất và cơ chất được lấy ra từ tủ lạnh ở -80°C và để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch đệm thử nghiệm được cung cấp bởi nhà sản xuất được bổ sung vào lọ chứa cơ chất được cung cấp bởi nhà sản xuất và được trộn kỹ theo hướng dẫn của nhà sản xuất để tạo ra "dung dịch phát quang". Tiếp theo, 100 µL dung dịch phát quang được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Đĩa được lắc trong 2 phút. Tiếp theo, đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trong bóng tối và cuối cùng đọc trên thiết bị đếm Victor 3V Multilabel Counter trên ta số đo quang và độ phát quang được đo và biểu thị dưới dạng RLU. Dữ liệu được phân tích bằng Graphpad Prism 5 như được mô tả đối với "thử nghiệm (Daudi) hướng sai đích". Để kiểm tra các cấu trúc protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN trong thử nghiệm iLite, chất pha loãng được cung cấp bởi nhà sản xuất được bổ sung 0,25 mg/mL kháng thể kháng CD38 (dòng kháng thể được kiểm tra tương tự như cấu trúc protein dung hợp kháng thể-IFN, để phong bế việc gắn kết bất kỳ của các cấu trúc protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN với CD38 được biểu hiện trên các tế bào iLite).

Thử nghiệm hướng sai đích HEK-Blue™: Thử nghiệm này được sử dụng để định lượng khả năng gắn kết của các cấu trúc dung hợp kháng thể-IFN với thụ thể interferon-alpha/β (IFNAR) bằng cách sử dụng dòng tế bào HEK-Blue™ IFN-alpha/β (InvivoGen, San Diego, CA). "Thử nghiệm hướng sai đích (HB-IFN)" được thực hiện ở quy mô lớn như được mô tả bởi nhà sản xuất dòng tế bào HEK-Blue™ IFN-alpha/β. Các tế bào HEK-Blue™ IFN-alpha/β được thiết kế đặc biệt để giám sát sự hoạt hóa con đường JAK-STAT, được gây ra bởi các IFN tuýp I. Các tế bào được tạo ra bằng cách đưa các gen STAT2 và IRF9 ở người vào các tế bào HEK293 để đạt được sự hoạt hóa hoàn toàn con đường truyền tín hiệu IFN tuýp I. Các tế bào HEK-Blue™ IFN-alpha/β biểu hiện ổn định gen thông báo, phosphataza kiềm tính được tiết ra ở phôi (secreted embryonic alkaline phosphatase - SEAP), dưới sự điều khiển của gen khởi đầu ISG54. ISG54 là ISG đã được biết rõ được hoạt hóa bởi các IFN tuýp I thông qua cơ chế phụ thuộc ISRE. Bằng cách kích thích IFN-alpha hoặc IFNβ, các tế bào HEK-Blue™ IFN-alpha/β hoạt hóa con đường JAK-STAT và dẫn đến sự biểu hiện của gen thông báo SEAP. SEAP được tiết vào môi trường và có thể được định lượng bằng cách sử dụng chất phản ứng tạo màu QUANTI-Blue™. Tóm lại, các tế bào HEK-Blue IFN-alpha/β (Invivogen, San Diego CA cat# hkb-ifnab) được làm tan giá và nuôi cấy trong môi trường DMEM (Mediatech, Manassas VA, cat# 10-013-CV) + 10% FBS (Hyclone, Logan UT, cat# SH30070.03) đã được làm bất hoạt bởi nhiệt (HI FBS). Khi các tế bào đạt tới mức nhập dòng 60-80%, chúng được lấy ra bằng dụng cụ nạo tế bào Cell Stripper (Mediatech, cat# 25-056-Cl). Các tế bào được rửa hai lần trong DMEM + HI FBS và được đếm. Các tế bào được điều chỉnh đến mật độ 3,3 x 10^5 tế bào sống sót/mL trong DMEM + HI FBS và 150 µL được chia vào mỗi lỗ trong đĩa nuôi cấy mô 96 lỗ đáy bằng (dưới đây gọi là "đĩa thí nghiệm"). Tiếp theo, 50µL IFN-alpha2b hoặc cấu trúc protein dung hợp, ddwwcj pha loãng trong DMEM + HI FBS, được bổ sung vào mỗi lỗ. Đĩa được ủ ở 37°C 5% CO_2 trong 16-24 giờ. QUANTI-Blue (Invivogen, cat# rep-qb1) được điều chế theo hướng dẫn của nhà sản xuất. QUANTI-Blue (150 µL) được chia thành các phần phân ước vào mỗi lỗ của đĩa đáy bằng (dưới đây gọi là "đĩa thử nghiệm"). Tiếp theo, 50 µL dịch nổi mỗi lỗ từ đĩa thí nghiệm được chuyển đến đĩa thử nghiệm. Tiếp theo, đĩa thử nghiệm được ủ ở 37°C trong 1-3 giờ. Độ hấp thụ của đĩa thử nghiệm ở 630nm được đọc trên thiết bị đếm model 1420-41 Victor 3V Multilabel Counter do Perkin-Elmer cung cấp. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Graph Pad Prism.

Mô hình ghép dị loài H929

Ảnh hưởng của các liều lượng cấu trúc protein dung hợp kháng CD38-IFN-alpha đã được làm suy yếu A10.38 và A10.0 đối với sự sinh trưởng khối u tủy được so sánh với cấu trúc protein dung hợp khống hướng đích CD38. Để so sánh, mô hình đa u tủy dưới da NCI- H929 được sử dụng.

Dòng tế bào đa u tủy, NCI-H929 (ATCC CRL-9068, Gazdar, Blood 67: 1542-1549, 1986) được sinh trưởng dưới da ở chuột nhắt suy giảm miễn dịch (SCID).

Chuột nhắt CB.17 SCID từ 8 đến 12 tuần tuổi được tiêm dưới da ở sườn với 1 x 10^7 tế bào khối u NCI-H929 trong 50% Matrigel™. Khi kích thước trung bình khối u đạt đến 170-350 mm^3, chuột nhắt được nhóm lại thành 4 nhóm gồm 7 chuột nhắt mỗi nhóm và việc điều trị bắt đầu ở thời điểm 0 (T0). Tất cả các nhóm được điều trị bằng cách tiêm trong khoang màng bụng, (i.p.) hai lần mỗi tuần trong 3 tuần (được biểu thị bằng đường nằm bên dưới đồ thị). Tất cả hợp chất được cho dùng ở liều lượng 100 µg/liều (khoảng 4,5 mg/kg) trừ nhóm tá dược lỏng. Thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần bằng thước caliper. Thời điểm cuối cùng là khi thể tích khối u bằng 2.000 mm^3.

Tác dụng của các liều lượng cấu trúc protein dung hợp kháng CD38-IFN-alpha đã được làm suy yếu A02. 6, A10.0 và A10.38 lên sự sinh trưởng khối u tủy được so sánh với tá dược lỏng. Để so sánh, mô hình đa u tủy dưới da NCI- H929 được sử dụng.

Dòng tế bào đa u tủy, NCI-H929 (ATCC CRL-9068, Gazdar, Blood 67: 1542-1549, 1986) được sinh trưởng dưới da ở chuột nhắt suy giảm miễn dịch (SCID).

Chuột nhắt CB.17 SCID tám đến mười hai tuần tuổi được tiêm dưới da ở sườn với 1x10^7 tế bào khối u NCI-H929 trong 50% Matrigel. Khi kích thước trung bình khối u đạt đến 90mm^3, chuột nhắt được nhóm lại thành 4 nhóm gồm 5 chuột nhắt mỗi nhóm và việc điều trị bắt đầu ở thời điểm 0 (T0). Tất cả các nhóm sẽ được điều trị bằng cách tiêm trong khoang màng bụng, (i.p.) hai lần mỗi tuần trong 3 tuần (được biểu thị bằng đường nằm bên dưới đồ thị). Tất cả hợp chất sẽ được cho dùng ở liều lượng 100 µg/liều (khoảng 4,5 mg/kg) trừ nhóm tá dược lỏng. Thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần bằng thước caliper.

Ví dụ tham chiếu 5: Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu với vùng ổn định thay thế

A02.12 chứa protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu trong đó vùng ổn định của protein này là HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4 (SEQ ID NO: 9).

Vùng thay đổi trên chuỗi nặng của kháng thể này được định dạng lại trên vùng ổn định IgG1 được dung hợp với A145D IFN-alpha2b được làm suy yếu (SEQ ID NO: 10). Sự biểu hiện đồng thời của chuỗi nặng này với chuỗi nhẹ của X02.107 (SEQ ID NO: 65) ở các tế bào HEK293E tạo ra kháng thể A02.112. Việc so sánh các kháng thể A02.12 và A02.112 bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết CD38 dựa trên phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy và thử nghiệm hiệu lực chứng minh rằng các vùng ổn định kháng thể khác, như IgG1 người, cũng có thể được sử dụng để tạo ra các protein dung hợp kháng thể-IFN được làm suy yếu với hoạt tính sinh học tiềm năng tương đương với hoạt tính sinh học được tạo ra bằng cách sử dụng vùng ổn định IgG4 ở người (Bảng 16b).

Bảng 16b

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)	Các hình
A02.12	3,40*	1,40	2,70	23,66	Hình 21
A02.112	<0,3*	3,14	3,74	N/T	Hình 21

*Kháng thể được kiểm tra trong thử nghiệm gắn kết dòng đối với dòng tế bào H929. Trị số được báo cáo là EC_{50} tính bằng µg/mL.Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. N/T - Không được kiểm tra.

Ví dụ tham chiếu 6: Làm cho các vùng thay đổi R5D1, R5E8 và R10A2 tương thích với người

Các kháng thể kháng CD38 là R5D1, R5E8 và R10A2 bắt nguồn từ chuột cống như được mô tả trong PCT/AU2012/001323 và được lựa chọn để làm tương thích với người. Các vùng thay đổi của các kháng thể này được làm siêu tương thích với người như được mô tả trong Công bố đơn U.S. Publ. No. 2003/0039649. Tóm lại, các cấu trúc kinh điển được gán cho mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của bộ gặm nhấm nhờ sự kiểm tra các trình tự axit amin tương ứng của chúng. R10A2 được gán cho cấu trúc kinh điển 2-1-1/1-2 (V_L/V_H), R5E8 được gán cho cấu trúc kinh điển 4-1-1/1-2, và

R5D1 được gán cho cấu trúc kinh điển 2-1-1/1-2. Các trình tự dòng phôi người có cấu trúc kinh điển tương tự được sử dụng làm khung nhận để ghép các CDR cho. Các biến thể của các gen kháng thể được làm siêu tương thích với người thu được chứa các thay thế axit amin ở các vị trí trong các trình tự của chúng được cho là dường như quan trọng đối với việc duy trì hoạt tính gắn kết của chúng cũng được tạo ra. Các vùng thay đổi siêu tương thích với người trên chuỗi nặng khác nhau được chỉ ra trên Hình 7. Các vùng thay đổi siêu tương thích với người trên chuỗi nhẹ khác nhau được chỉ ra trên Hình 8.

Các trình tự vùng thay đổi trên chuỗi nặng được tạo dòng phụ vào vector pEE6.4 chứa vùng ổn định IgG4 ở người có sự thế S228P được dung hợp với A145D - IFN-alpha2b được làm suy yếu (SEQ ID NO: 9). Các vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ được tạo dòng phụ vào vector pEE12.4 chứa vùng ổn định kappa ở người (SEQ ID NO: 5). Các kháng thể được tạo ra nhờ sự biểu hiện đồng thời của các chuỗi nặng trong pEE6.4 và các chuỗi nhẹ trong pEE12.4 ở các tế bào CHO như đã mô tả trước đây. Bảng 17 mô tả vắn tắt các cặp đôi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được sử dụng để tạo ra mỗi protein dựa trên 5D1 được làm siêu tương thích với người. Bảng 18 mô tả cụ thể các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ để tạo ra các protein trên cơ sở 5E8 được làm siêu tương thích với người, trong khi các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được sử dụng để tạo ra các protein trên cơ sở 10A2 được làm siêu tương thích với người được nêu trong Bảng 19. Việc xếp hạng hằng số phân ly cân bằng duy nhất (K_D) của các kháng thể được làm siêu tương thích với người được thực hiện bằng phương pháp phân tích BIAcore™ đối với dịch nổi chuyển nhiễm CHO thu được. Phương pháp này được sử dụng để xác định xem liệu các kháng thể được biểu hiện (bắt giữ Protein A) và có mức hoạt tính gắn kết với CD38 người hay không.

Bảng 17

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A5D1.0 (khảm)	114	125	$2,28 \times 10^{-9}$	N/A
A5D1.1	115	126	$2,95 \times 10^{-8}$	175
A5D1.2	115	127	$2,95 \times 10^{-8}$	289
A5D1.3	115	128	$2,35 \times 10^{-8}$	248
A5D1.4	115	129	$2,85 \times 10^{-8}$	427

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A5D1.5	115	130	$1,84 \times 10^{-7}$	269
A5D1.6	115	131	$2,32 \times 10^{-8}$	338
A5D1.7	116	126	$1,05 \times 10^{-8}$	132
A5D1.8	116	127	$6,80 \times 10^{-9}$	263
A5D1.9	116	128	$9,93 \times 10^{-8}$	128
A5D1.10	116	129	$5,69 \times 10^{-9}$	358
A5D1.11	116	130	$1,64 \times 10^{-8}$	250
A5D1.12	116	131	$5,61 \times 10^{-9}$	345
A5D1.13	117	126	$1,44 \times 10^{-8}$	213
A5D1.14	117	127	$1,52 \times 10^{-8}$	344
A5D1.15	117	128	$1,46 \times 10^{-8}$	167
A5D1.16	117	129	$1,37 \times 10^{-8}$	524
A5D1.17	117	130	$3,28 \times 10^{-8}$	410
A5D1.18	117	131	$1,01 \times 10^{-8}$	396
A5D1.19	118	126	$1,01 \times 10^{-8}$	245
A5D1.20	118	127	$1,07 \times 10^{-8}$	282
A5D1.21	118	128	$7,94 \times 10^{-9}$	351
A5D1.22	118	129	$8,97 \times 10^{-9}$	566
A5D1.23	118	130	$2,14 \times 10^{-8}$	336
A5D1.24	118	131	$8,01 \times 10^{-9}$	319
A5D1.25	119	126	DNB	165
A5D1.26	119	127	DNB	286
A5D1.27	119	128	DNB	265
A5D1.28	119	129	DNB	493
A5D1.29	119	130	DNB	275
A5D1.30	119	131	DNB	263
A5D1.31	120	126	$1,05 \times 10^{-7}$	206
A5D1.32	120	127	$1,20 \times 10^{-7}$	318
A5D1.33	120	128	$9,83 \times 10^{-8}$	176
A5D1.34	120	129	$1,06 \times 10^{-7}$	497
A5D1.35	120	130	$6,07 \times 10^{-7}$	211

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A5D1.36	120	131	$8,58 \times 10^{-8}$	331
A5D1.37	121	126	$1,01 \times 10^{-7}$	184
A5D1.38	121	127	$1,21 \times 10^{-7}$	315
A5D1.39	121	128	$9,55 \times 10^{-8}$	191
A5D1.40	121	129	$1,22 \times 10^{-7}$	460
A5D1.41	121	130	$5,60 \times 10^{-7}$	409
A5D1.42	121	131	$8,54 \times 10^{-8}$	301
A5D1.43	122	126	$1,78 \times 10^{-8}$	150
A5D1.44	122	127	$1,76 \times 10^{-8}$	226
A5D1.45	122	128	$1,42 \times 10^{-8}$	177
A5D1.46	122	129	$1,51 \times 10^{-8}$	401
A5D1.47	122	130	$1,89 \times 10^{-8}$	364
A5D1.48	122	131	$1,20 \times 10^{-8}$	273
A5D1.49	123	126	$6,32 \times 10^{-9}$	141
A5D1.50	123	127	$5,64 \times 10^{-9}$	212
A5D1.51	123	128	$4,97 \times 10^{-9}$	188
A5D1.52	123	129	$4,07 \times 10^{-9}$	493
A5D1.53	123	130	$6,98 \times 10^{-9}$	561
A5D1.54	123	131	$4,49 \times 10^{-9}$	253
A5D1.55	124	126	$6,48 \times 10^{-9}$	203
A5D1.56	124	127	$8,44 \times 10^{-9}$	144
A5D1.57	124	128	$5,59 \times 10^{-9}$	233
A5D1.58	124	129	$5,37 \times 10^{-9}$	376
A5D1.59	124	130	$1,05 \times 10^{-8}$	313
A5D1.60	124	131	$4,57 \times 10^{-9}$	429

DNB - không gắn kết. N/A – Không sẵn có.

Bảng 18

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A5E8.0 (khảm)	132	143	5.50×10^{-9}	N/A
A5E8.1	133	144	$2,31 \times 10^{-7}$	267
A5E8.2	133	145	$2,37 \times 10^{-7}$	459
A5E8.3	133	146	$3,59 \times 10^{-7}$	281
A5E8.4	133	147	DNB	420
A5E8.5	134	144	$1,75 \times 10^{-7}$	172
A5E8.6	134	145	$1,57 \times 10^{-7}$	611
A5E8.7	134	146	$2,58 \times 10^{-7}$	201
A5E8.8	134	147	$8,09 \times 10^{-7}$	308
A5E8.9	135	144	$1,05 \times 10^{-8}$	153
A5E8.10	135	145	$2,13 \times 10^{-8}$	503
A5E8.11	135	146	$2,69 \times 10^{-8}$	372
A5E8.12	135	147	DNB	212
A5E8.13	136	144	$3,98 \times 10^{-8}$	301
A5E8.14	136	145	$1,26 \times 10^{-7}$	543
A5E8.15	136	146	$1,39 \times 10^{-7}$	504
A5E8.16	136	147	DNB	284
A5E8.17	137	144	$2,76 \times 10^{-8}$	397
A5E8.18	137	145	$8,81 \times 10^{-8}$	430
A5E8.19	137	146	$1,09 \times 10^{-7}$	220
A5E8.20	137	147	DNB	397
A5E8.21	138	144	DNB	277
A5E8.22	138	145	DNB	409
A5E8.23	138	146	DNB	339
A5E8.24	138	147	DNB	266
A5E8.25	139	144	DNB	283
A5E8.26	139	145	DNB	395
A5E8.27	139	146	DNB	277

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A5E8.28	139	147	DNB	290
A5E8.29	140	144	$3,91 \times 10^{-8}$	207
A5E8.30	140	145	$5,00 \times 10^{-8}$	255
A5E8.31	140	146	$6,61 \times 10^{-8}$	267
A5E8.32	140	147	DNB	42
A5E8.33	141	144	$1,12 \times 10^{-8}$	134
A5E8.34	141	145	$1,63 \times 10^{-8}$	301
A5E8.35	141	146	$1,85 \times 10^{-8}$	177
A5E8.36	141	147	DNB	10
A5E8.37	142	144	$8,19 \times 10^{-8}$	200
A5E8.38	142	145	$1,55 \times 10^{-8}$	328
A5E8.39	142	146	$1,74 \times 10^{-8}$	232
A5E8.40	142	147	DNB	126

DNB - không gắn kết. N/A – Không sẵn có.

Bảng 19

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nặng	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A10A2.0 (khảm)	148	157	$5,98 \times 10^{-10}$	N/A
A10A2.1	149	158	DNB	728
A10A2.2	149	159	DNB	689
A10A2.3	149	160	DNB	850
A10A2.4	149	161	DNB	996
A10A2.5	149	162	DNB	761
A10A2.6	149	163	DNB	890
A10A2.7	149	164	DNB	725
A10A2.8	150	158	$7,18 \times 10^{-7}$	718

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nặng	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A10A2.9	150	159	$6,62 \times 10^{-7}$	627
A10A2.10	150	160	$9,13 \times 10^{-7}$	850
A10A2.11	150	161	$2,37 \times 10^{-7}$	956
A10A2.12	150	162	$1,18 \times 10^{-6}$	864
A10A2.13	150	163	$6,80 \times 10^{-7}$	765
A10A2.14	150	164	DNB	645
A10A2.15	151	158	$1,15 \times 10^{-7}$	488
A10A2.16	151	159	$8,11 \times 10^{-8}$	759
A10A2.17	151	160	$1,84 \times 10^{-7}$	684
A10A2.18	151	161	$3,39 \times 10^{-8/}$	907
A10A2.19	151	162	$1,84 \times 10^{-7}$	831
A10A2.20	151	163	$1,23 \times 10^{-7}$	560
A10A2.21	151	164	DNB	337
A10A2.22	152	158	$2,70 \times 10^{-9}$	890
A10A2.23	152	159	$2,17 \times 10^{-9}$	828
A10A2.24	152	160	$3,04 \times 10^{-9}$	803
A10A2.25	152	161	$1,51 \times 10^{-9}$	1054
A10A2.26	152	162	$3,51 \times 10^{-9}$	741
A10A2.27	152	163	$2,42 \times 10^{-9}$	603
A10A2.28	152	164	$3,69 \times 10^{-8}$	384
A10A2.29	153	158	$2,77 \times 10^{-8}$	93
A10A2.30	153	159	$2,15 \times 10^{-8}$	86
A10A2.31	153	160	$5,82 \times 10^{-8}$	33
A10A2.32	153	161	$8,49 \times 10^{-9}$	169
A10A2.33	153	162	$5,66 \times 10^{-8}$	62
A10A2.34	153	163	$3,88 \times 10^{-8}$	56
A10A2.35	153	164	DNB	DNE
A10A2.36	154	158	$8,38 \times 10^{-9}$	221
A10A2.37	154	159	$1,39 \times 10^{-9}$	858
A10A2.38	154	160	$1,08 \times 10^{-8}$	178
A10A2.39	154	161	$3,80 \times 10^{-9}$	357

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nặng	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ	K_D (M)	Bắt giữ Protein A (RU)
A10A2.40	154	162	$1,34 \times 10^{-8}$	217
A10A2.41	154	163	$8,73 \times 10^{-9}$	202
A10A2.42	154	164	$2,09 \times 10^{-7}$	175
A10A2.43	154	158	$2,45 \times 10^{-7}$	621
A10A2.44	155	159	$6,23 \times 10^{-9}$	220
A10A2.45	155	160	$2,84 \times 10^{-7}$	881
A10A2.46	155	161	$1,39 \times 10^{-7}$	1000
A10A2.47	155	162	$3,28 \times 10^{-7}$	9
A10A2.48	155	163	$2,52 \times 10^{-7}$	565
A10A2.49	155	164	DNB	499
A10A2.50	156	158	$1,61 \times 10^{-9}$	567
A10A2.51	156	159	$2,00 \times 10^{-7}$	603
A10A2.52	156	160	$1,69 \times 10^{-9}$	723
A10A2.53	156	161	$1,20 \times 10^{-9}$	729
A10A2.54	156	162	$1,92 \times 10^{-9}$	639
A10A2.55	156	163	$1,47 \times 10^{-9}$	692
A10A2.56	156	164	$1,97 \times 10^{-7}$	383

DNB - không gắn kết.

DNE - không biểu hiện.

Đối với mỗi họ gồm các kháng thể được làm tương thích với người – 5D1, 5E8 và 10A2 – một số tổ hợp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được làm tương thích với người không biểu hiện protein và cũng không gắn kết với CD38 người. Một số lượng đáng kể các kháng thể kéo dài trong cả 3 họ kháng thể được làm tương thích với người được biểu hiện và gắn kết với CD38 ở người với hằng số phân ly cân bằng nằm trong khoảng nanomol (nM). A10A2.53 và A10A2.25 có chung một chuỗi nhẹ được chọn để tối ưu hóa tiếp. A10A2.53 được đặt tên lại là A10.0 và A10A2.25 được đặt tên lại là A10.38.

Ví dụ 2: Các biến thể cải tiến của A10.0

Kháng thể A10.0 được tối ưu hóa nhờ sự biến đổi đối với các trình tự thay đổi trên chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ nhằm mục đích tạo ra tác động tích cực đến tính

sinh miễn dịch sinh lý và *in silico* của kháng thể trong khi gây ra tác động tối thiểu đến hoạt tính chức năng của kháng thể này.

Phân tích tính sinh miễn dịch in-silico của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ A10.0

Việc phân tích tính sinh miễn dịch *in silico* của vùng thay đổi trên chuỗi nặng và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ của A10.0 được thực hiện bằng cách sử dụng gói phần mềm Epibase. Một số thay thế axit amin được đưa vào vùng thay đổi trên chuỗi nặng và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ của A10.0 để loại bỏ các epitop sinh miễn dịch tiềm năng. Việc so sánh trình tự axit amin bằng cách sắp thẳng hàng các biến thể vùng thay đổi trên chuỗi nặng tạo ra với chuỗi nặng (SEQ ID NO: 156) được làm tương thích với người được chỉ ra trên Hình 9. Việc so sánh trình tự axit amin bằng cách sắp thẳng hàng các biến thể vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ với chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 161) được làm tương thích với người được chỉ ra trên Hình 10. Chi tiết về các biến thể chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được biểu hiện đồng thời trên các tế bào HEK293E để tạo ra protein được tóm tắt trong Bảng 20.

Bảng 20

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng VH (Tương ứng với A10.0)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng VK (Tương ứng với A10.0)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A10.1	A40E	165	N/A	161
A10.2	A40G	166	N/A	161
A10.3	A40H	167	N/A	161
A10.4	A40Q	168	N/A	161
A10.5	A40S	169	N/A	161
A10.6	A40V	170	N/A	161
A10.7	N35E	171	N/A	161
A10.8	N35P	172	N/A	161
A10.9	N35Q	173	N/A	161
A10.10	N35S	174	N/A	161
A10.11	R94E	175	N/A	161
A10.12	R94G	176	N/A	161
A10.13	R94P	177	N/A	161

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin thuộc vùng thay đổi trên chuỗi nặng VH (Tương ứng với A10.0)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Sự thay thế axit amin thuộc vùng VK (Tương ứng với A10.0)	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A10.14	R94T	178	N/A	161
A10.15	K96G	179	N/A	161
A10.16	K96T	180	N/A	161
A10.17	N/A	156	K24E	181
A10.18	N/A	156	K24G	182
A10.19	N/A	156	K24P	183
A10.20	N/A	156	K24Q	184
A10.21	N/A	156	R54D	185
A10.22	N/A	156	I48D	186
A10.23	N/A	156	Y49E	187
A10.24	N/A	156	M89A	188
A10.25	N/A	156	M89E	189
A10.26	N/A	156	M89H	190
A10.27	N/A	156	M89K	191
A10.28	N/A	156	M89P	192
A10.29	N/A	156	M89Q	193
A10.30	N/A	156	M89S	194
A10.31	N/A	156	M89V	195
A10.32	N/A	156	Q90D	196

Mỗi kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chỉ ra trong Bảng 20 được đánh giá về mức độ biểu hiện protein và khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR. Ngoài ra, thử nghiệm đánh giá hiệu lực được thực hiện bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy tế bào để đánh giá hoạt tính chức năng tương đối của mỗi protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu trong số các protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu này, Bảng 21.

Bảng 21

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào (IC_{50}pM)
A10.1	16,9	1824	1,66	3,41	4078
A10.2	16,7	1821	1,66	5,19	7622
A10.3	25,0	2166	1,63	5,46	2148
A10.4	23,7	2169	1,63	5,78	4108
A10.5	28,0	2240	1,64	5,80	3046
A10.6	31,0	2097	1,57	5,76	2283
A10.7	26,5	DNB	1,18	1,09	Không có IC_{50}
A10.8	2,4	DNB	N/T	N/T	N/T
A10.9	18,3	176	1,48	2,07	Không có IC_{50}
A10.10	32,2	1072	1,57	4,97	18870
A10.11	28,3	98	1,57	3,64	Không có IC_{50}
A10.12	30,7	DNB	1,22	1,99	Không có IC_{50}
A10.13	30,6	123	1,31	2,67	Không có IC_{50}
A10.14	30,5	247	1,19	5,11	68270
A10.15	41,8	1254	1,52	5,44	5169
A10.16	24,2	1210	1,70	4,57	5224
A10.17	18,2	1686	1,79	6,11	3054
A10.18	32,5	2457	1,89	6,16	2178
A10.19	1,6	DNB	1,73	2,39	Không có IC_{50}
A10.20	12,2	1355	4,65	7,72	564
A10.21	19,9	1837	1,84	5,56	5330

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào (IC_{50}pM)
A10.22	5,5	480	N/T	N/T	N/T
A10.23	20,6	255	1,71	3,85	59720
A10.24	34,6	1943	4,14	6,75	399
A10.25	28,3	1778	1,87	6,09	4910
A10.26	5,7	706	N/T	N/T	N/T
A10.27	7,4	136	N/T	N/T	N/T
A10.28	2,2	48	N/T	N/T	N/T
A10.29	10,9	1443	N/T	N/T	Không có IC_{50}
A10.30	25,4	1865	1,98	6,21	1438
A10.31	5,8	469	N/T	N/T	N/T
A10.32	34,5	615	3,80	6,97	3628

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. DNB - không gắn kết; N/T- không được kiểm tra; Không có IC_{50} - hiệu lực không đủ đối với trị số IC_{50}.

Phân tích trình tự axit amin của các trình tự thay đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của A10.0 nhận biết được một số vị trí loại amit tiềm năng và một vị trí oxy hóa tiềm năng. Sự thế N98Q trên vùng thay đổi trên chuỗi nặng được tạo ra để loại bỏ vị trí loại amit từ CDR3 của chuỗi nặng, SEQ ID NO: 197. Một biến thể khác nữa của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ A10.0 chứa sự thế N53Q ở CDR2 (SEQ ID NO: 198) được tạo ra để loại bỏ vị trí loại amit giả định này. M89 trong CDR3 của chuỗi nhẹ cũng được biến đổi nhờ các thay thế axit amin ở vị trí này nhằm mục đích kết hợp bao gồm loại bỏ vị trí có khả năng oxy hóa này và làm giảm tính sinh miễn dịch được dự đoán của vùng này trên chuỗi nhẹ. Các thay thế này được chỉ ra trong Bảng 22, cùng với các cặp đôi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được biểu hiện đồng thời để tạo ra mỗi protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu.

Bảng 22

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Sự thay thế axit amin (Tương ứng với A10.0)	Vùng thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO:	Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO:
A10.35	Chuỗi nặng N(98)Q	197	161
A10.36	Chuỗi nhẹ N(53)Q	156	198

Mỗi kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chỉ ra trong Bảng 22 được đánh giá về mức độ biểu hiện protein và khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR. Ngoài ra, thử nghiệm đánh giá hiệu lực được thực hiện bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy tế bào để đánh giá hoạt tính chức năng tương đối của mỗi protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu trong số các protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu này được thể hiện trong Bảng 23.

Bảng 23

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)
A10.35	34,5	1889	1,83	6,16	6241
A10.36	52,4	1895	3,95	5,90	534,9

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM.

Ví dụ 3: Tạo ra các biến thể cải tiến của A10.38

A10.0 và A10.38 có cùng chuỗi nhẹ. Các trình tự chuỗi nhẹ tối ưu của A10.0 được cặp đôi với chuỗi nặng của kháng thể A10.38 nhằm mục đích tạo ra tác dụng tích cực đến các đặc tính sinh miễn dịch sinh lý và *in silico* của kháng thể trong khi có tác động tối thiểu đến hoạt tính chức năng. Tóm tắt về những thay đổi và việc cặp đôi các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mô tả trong Bảng 24.

Bảng 24

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nặng	Sự thay thế axit amin thuộc vùng VK (Tương ứng với A10.38)	SEQ ID: Vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ
A10.38	152	N/A	161
A10.39	152	K24E	181
A10.40	152	K24G	182
A10.41	152	K24P	183
A10.42	152	K24Q	184
A10.43	152	R54D	185
A10.44	152	I48D	186
A10.45	152	Y49E	187
A10.46	152	M89A	188
A10.47	152	M89E	189
A10.48	152	M89H	190
A10.49	152	M89K	191
A10.50	152	M89P	192
A10.51	152	M89Q	193
A10.52	152	M89S	194
A10.53	152	M89V	195
A10.54	152	Q90D	196
A10.57	152	N53Q	198

Mỗi trong số các kháng thể nêu trên được đánh giá mức độ biểu hiện protein và khả năng gắn kết với CD38 nhờ SPR. Thử nghiệm đánh giá hiệu lực được thực hiện bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy tế bào để đánh giá hoạt tính chức năng tương đối của mỗi protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu trong số các protein dung hợp kháng thể kháng CD38-IFN được làm suy yếu này, Bảng 25.

Bảng 25

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Protein A HPLC (mg/L)	khả năng gắn kết với CD38 theo SPR (RU) ở 350 giây*	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)
A10.38	119,7	1540	3,22	5,17
A10.39	113,4	1444	3,39	4,79
A10.40	117,8	1562	3,28	5,12
A10.41	89,7	1459	3,27	5,12
A10.42	111,7	1443	3,32	5,60
A10.43	94,1	1426	3,21	6,15
A10.44	51,9	969	3,08	5,66
A10.45	111,7	333	2,76	5,01
A10.46	120,0	1547	3,24	4,80
A10.47	107,3	1337	3,45	4,25
A10.48	45,5	865	3,06	5,48
A10.49	55,8	213	3,46	7,63
A10.50	11,3	172	2,96	5,61
A10.51	51,6	1320	2,34	6,16
A10.52	70,0	1512	3,21	5,62
A10.53	40,0	536	3,46	4,68
A10.54	61,3	583	3,10	6,20
A10.57	67,1	1431	3,06	6,04

Khả năng gắn kết với CD38 theo SPR dùng để chỉ lượng CD38 vẫn gắn kết với bề mặt sau 350 giây ở giai đoạn phân ly. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. N/T - Không được kiểm tra.

IFN được làm suy yếu là cần thiết đối với quá trình chết tế bào có lập trình từ trước và sự hoạt hóa caspaza trong các dòng tế bào khối u

Hiệu lực tương đối của các kháng thể kháng CD38 A10.0 (thể dung hợp IFN được làm suy yếu) và X10.0 (không dung hợp) được so sánh bằng cách sử dụng thử nghiệm Annexin V, caspaza và tăng sinh tế bào được chỉ ra trong Ví dụ 5. Hiệu lực tương đối của A10.38 và X10.38 cũng được so sánh trong Bảng 26.

Bảng 26

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)	Các hình
A10.0	2,10	4,23	2081	Hình 18
X10.0	1,27	1,70	Không có IC50	Hình 18
A10.38	3,22	5,17	1118	Hình 25
X10.38	1,46	2,09	Không có IC50	Hình 25

Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM.

Dữ liệu này chứng minh hoạt tính gây chết tế bào theo chương trình tiềm năng được thể hiện bởi các kháng thể A10.0 và A10.38 so với X10.0 và X10.38 tương ứng đòi hỏi sự có mặt của thể dung hợp IFN đã được làm suy yếu. Không quan sát thấy hoạt tính chống tăng sinh ở các kháng thể không chứa IFN được làm suy yếu.

Việc so sánh bằng cách sắp thẳng hàng trình tự liên ứng của các vùng thay đổi trên chuỗi nặng từ các protein có hoạt tính chức năng được chỉ ra trên Hình 11. Việc so sánh bằng cách sắp thẳng hàng trình tự liên ứng của vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ từ các protein có hoạt tính chức năng được chỉ ra trên Hình 12. Hơn nữa, có thể hình dùng rằng tổ hợp của các thay thế có thể được tạo ra như các tổ hợp được mô tả đối với các kháng thể kháng CD38 X10.60, X10.61, X10.62, X10.63, X10.64, X10.65, X10.66, X10.67, X10.68, X10.69, X10.70, X10.71, X10.72, X10.73, X10.74, X10.75, X10.76, X10.77, X10.78, X10.79, X10.80, X10.81, X10.82, X10.83, X10.84, X10.85, X10.86, X10.87, X10.88, X10.89, X10.90, X10.91, X10.92, X10.93, X10.94, X10.95, X10.96, X10.97, X10.98, X10.99, X10.100, X10.101, X10.102, X10.103, X10.104, X10.105, X10.106, X10.107, X10.108, X10.109, X10.110, X10.111, X10.112, X10.113, X10.114, X10.115, X10.116, X10.117, X10.118, X10.119, X10.120,

X10.121, X10.122, X10.123, X10.124, X10.125, X10.126, X10.127, X10.128, X10.129, X10.130, X10.131, X10.132, X10.133, X10.134, X10.135, X10.136, X10.137, X10.138, X10.139, X10.140, X10.141, X10.142, X10.143, X10.144, X10.145, X10.146, X10.147 (Hình 11, Hình 12). Ngoài ra, các kháng thể kháng CD38 nêu trên cũng có thể được xây dựng ở dạng các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu và được kiểm tra hoạt tính chức năng như được nêu trong bản mô tả này.

Mô hình ghép dị loài đa u tủy H929

Hiệu lực *in vivo* của các biến thể 10A2 là A10.0 và A10A2.0 được đánh giá trong mô hình đa u tủy ở chuột nhắt được tiêm dưới da NCI- H929, Hình 27. Cả hai biến thể đều tỏ ra là có hoạt tính chống khối u tiềm năng trong mô hình này. Mô hình như vậy có thể được dùng để kiểm tra hoạt tính chống khối u của các cấu trúc protein khác được nêu trong bản mô tả này.

Hoạt tính hướng sai đích đối với các biến thể 10A2

Hoạt tính hướng sai đích của các biến thể 10A2 là A10.0, A10.38, A10A2.37 và A10A2.39 so với kháng thể khảm A10A2.0 bố mẹ được dung hợp với interferon kiểu hoang và đã được làm suy yếu 145D được đánh giá trong thử nghiệm gen thông báo iLite và/hoặc thử nghiệm HEK Blue và được chỉ ra trên Hình 28 và Hình 29. Các trị số EC_{50} được đưa ra trên Hình 28 và Hình 29. Hoạt tính hướng sai đích xác nhận sự suy yếu của interferon và sự cần thiết đối với kháng thể được hướng đích CD38 để phục hồi lại chức năng.

Dữ liệu hiệu lực in-vitro tiếp theo đối với A10.0 và các cấu trúc liên quan

Các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu nêu trên được chọn lọc, tinh chế và được phân tích về khả năng gắn kết với các tế bào dương tính với CD38 trong các thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Ngoài ra thử nghiệm hiệu lực được lặp lại để xác định chính xác hơn hoạt tính tương đối của mỗi protein dung hợp trong số các protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu này. Các phương pháp thử nghiệm khác nhau này được mô tả trong Ví dụ 1. Kết quả của các thử nghiệm này được nêu trong Bảng 27.

Bảng 27

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng H929 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)	Các hình
A10.0	1,49	3,05	1,38	120,8	17,18,21,22,23, 24,25,26,27 28,29
A10.1	1,03	1,34	4,63	63,6	24, 25
A10.2	0,57	1,37	4,37	45,6	24, 25
A10.3	0,55	1,43	5,52	65,8	24, 25
A10.5	0,48	3,27	1,61	53,79	24, 25
A10.6	0,35	3,16	1,66	98,85	24, 25
A10.10	6,84	3,02	1,64	1967,00	24, 25
A10.14	2,26	2,46	1,56	2207	22, 24, 25
A10.15	2,06	3,06	2,55	174,4	22, 24, 25
A10.16	1,17	1,35	5,18	49,5	24, 25
A10.18	1,03	2,95	1,70	124,2	22, 24, 25
A10.20	2,11	2,84	1,26	656	24, 25
A10.21	0,78	3,0	1,39	147,3	22, 24, 25
A10.24	0,81	2,95	7,47	87,99	22, 24, 25
A10.25	1,37	2,75	1,38	27,69	24, 25
A10.30	0,88	3,22	1,60	18,73	24, 25
A10.32	51,69	1,93	1,19	381,4	24, 25
A10.35	1,10	2,97	2,05	93,96	22, 24, 25
A10.36	1,53	3,21	3,61	57,83	22, 24, 25
A10.37	18,57	2,53	1,40	163,5	24, 25
A10.38	1,13	3,27	1,53	36,79	23, 24, 25, 26, 29
A10.40	0,99	1,44	5,16	3,02	24, 25

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng H929 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)	Các hình
A10.42	1,61	1,58	1,78	155,3	24, 25
A10.43	1,20	1,64	1,79	120,9	24, 25
A10.44	1,65	1,58	1,91	308,6	24, 25
A10.46	0,73	1,84	5,99	2,63	24, 25
A10.47	0,79	1,70	1,53	5,707	24, 25
A10.48	1,72	1,58	1,60	22,33	24, 25
A10.53	1,32	1,56	1,67	56,01	24, 25
A10.54	5,90	1,52	1,43	2008	24, 25
A10.56	2,43	1,84	1,95	141,7	24, 25
A10.57	1,54	1,49	4,71	126,1	24, 25
A10.59	0,89	2,48	2,38	45,75	21, 24, 25

Việc gắn kết dòng được xác định trong dòng tế bào H929. Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM.

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu với vùng ổn định thay thế

A10.0 chứa protein dung hợp kháng CD38-IFN đã được làm suy yếu trong đó vùng ổn định của protein này là HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4 (SEQ ID NO: 9). Bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp gen, vùng ổn định của protein này được thay bằng HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG1 (SEQ ID NO: 10), được cặp đôi với chuỗi nhẹ A10.0 (SEQ ID NO: 161) và thu được A10.59. Protein này được biểu hiện và được nhận thấy là tiềm năng trong các thử nghiệm chức năng (Bảng 28). Mặc dù phần lớn các protein được kiểm tra trong các ví dụ trên đây được xây dựng trên vùng ổn định IgG4 ở người, dữ liệu này chứng tỏ rằng các vùng ổn định trên kháng thể khác, như IgG1 ở người, cũng có thể được sử dụng, để tạo ra cấu trúc dung hợp kháng thể-IFN

được làm suy yếu có hoạt tính sinh học tiềm năng tương đương với các cấu trúc mà sử dụng vùng ổn định IgG4 ở người.

Bảng 28

Protein dung hợp kháng CD38-IFN được làm suy yếu	Gắn kết dòng H929 (EC_{50} tính bằng µg/mL)	Thử nghiệm Annexin V (Số lần thay đổi so với các tế bào chưa xử lý)	Thử nghiệm caspaza(Số lần thay đổi so với các tế bào chưa được xử lý)	Thử nghiệm tăng sinh tế bào IC_{50} (pM)*	Các hình
A10.0	1,50	3,05	1,89	2081	21, 24, 25
A10.59	0,89	2,48	2,38	328,6	21, 24, 25

Thử nghiệm Annexin V dùng để chỉ các tế bào được nhuộm dương tính bởi Annexin V-FITC sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. Thử nghiệm caspaza dùng để chỉ sự hoạt hóa bởi caspaza của các tế bào sau 24 giờ xử lý bằng các cấu trúc kháng thể ở 20nM. N/T có nghĩa Không được kiểm tra, *Dữ liệu thu được từ thử nghiệm tăng sinh tế bào đánh giá với dịch nổi nuôi cấy tế bào.

Bảng 29 liệt kê việc cặp đôi của chuỗi nặng thay đổi, chuỗi nhẹ thay đổi và vùng ổn định đối với mỗi kháng thể được nêu trong bản mô tả này. Bảng 30 liệt kê các trình tự được sử dụng trong sáng chế AA dùng để chỉ axit amin (kiểu trình tự) và ADN dùng để chỉ polynucleotit (kiểu trình tự).

Bảng 29

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A02.10	19	14	9
A02.11	20	14	9
A02.112	34	65	10
A02.12	34	65	9
A02.13	35	65	9
A02.16	34	92	9
A02.17	34	93	9
A02.18	34	73	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A02.19	34	74	9
A02.2	13	65	9
A02.20	34	75	9
A02.21	34	76	9
A02.22	34	77	9
A02.23	34	78	9
A02.24	34	79	9
A02.25	34	80	9
A02.26	34	81	9
A02.27	34	82	9
A02.28	34	83	9
A02.29	34	84	9
A02.3	17	65	9
A02.30	34	85	9
A02.31	34	86	9
A02.32	34	87	9
A02.33	34	88	9
A02.34	34	89	9
A02.35	34	90	9
A02.36	34	91	9
A02.37	34	66	9
A02.38	34	113	9
A02.39	34	112	9
A02.4	18	65	9
A02.40	111	65	9
A02.41	110	65	9
A02.43	110	113	9
A02.44	111	112	9
A02.46	34	67	9
A02.47	34	68	9
A02.48	34	69	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A02.49	34	70	9
A02.5	19	65	9
A02.50	34	71	9
A02.51	34	72	9
A02.52	34	94	9
A02.53	34	95	9
A02.54	34	96	9
A02.55	34	97	9
A02.56	34	98	9
A02.57	34	99	9
A02.58	34	100	9
A02.59	34	101	9
A02.6	20	65	9
A02.60	34	102	9
A02.61	34	103	9
A02.62	34	104	9
A02.63	34	105	9
A02.64	34	106	9
A02.65	34	107	9
A02.66	34	108	9
A02.67	34	109	9
A02.8	17	14	9
A02.9	18	14	9
A10.1	165	161	9
A10.10	174	161	9
A10.11	175	161	9
A10.12	176	161	9
A10.13	177	161	9
A10.14	178	161	9
A10.15	179	161	9
A10.16	180	161	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A10.17	156	181	9
A10.18	156	182	9
A10.19	156	183	9
A10.2	166	161	9
A10.20	156	184	9
A10.21	156	185	9
A10.22	156	186	9
A10.23	156	187	9
A10.24	156	188	9
A10.25	156	189	9
A10.26	156	190	9
A10.27	156	191	9
A10.28	156	192	9
A10.29	156	193	9
A10.3	167	161	9
A10.30	156	194	9
A10.31	156	195	9
A10.32	156	196	9
A10.35	197	161	9
A10.36	156	198	9
A10.38	152	161	9
A10.39	152	181	9
A10.4	168	161	9
A10.40	152	182	9
A10.41	152	183	9
A10.42	152	184	9
A10.43	152	185	9
A10.44	152	186	9
A10.45	152	187	9
A10.46	152	188	9
A10.47	152	189	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A10.48	152	190	9
A10.49	152	191	9
A10.5	169	161	9
A10.50	152	192	9
A10.51	152	193	9
A10.52	152	194	9
A10.53	152	195	9
A10.54	152	196	9
A10.57	152	198	9
A10.59	156	161	10
A10.6	170	161	9
A10.7	171	161	9
A10.8	172	161	9
A10.9	173	161	9
A10A2.0 (khảm)	148	157	9
A10A2.1	149	158	9
A10A2.10	150	160	9
A10A2.11	150	161	9
A10A2.12	150	162	9
A10A2.13	150	163	9
A10A2.14	150	164	9
A10A2.15	151	158	9
A10A2.16	151	159	9
A10A2.17	151	160	9
A10A2.18	151	161	9
A10A2.19	151	162	9
A10A2.2	149	159	9
A10A2.20	151	163	9
A10A2.21	151	164	9
A10A2.22	152	158	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A10A2.23	152	159	9
A10A2.24	152	160	9
A10A2.25	152	161	9
A10A2.26	152	162	9
A10A2.27	152	163	9
A10A2.28	152	164	9
A10A2.29	153	158	9
A10A2.3	149	160	9
A10A2.30	153	159	9
A10A2.31	153	160	9
A10A2.32	153	161	9
A10A2.33	153	162	9
A10A2.34	153	163	9
A10A2.35	153	164	9
A10A2.36	154	158	9
A10A2.37	154	159	9
A10A2.38	154	160	9
A10A2.39	154	161	9
A10A2.4	149	161	9
A10A2.40	154	162	9
A10A2.41	154	163	9
A10A2.42	154	164	9
A10A2.43	154	158	9
A10A2.44	155	159	9
A10A2.45	155	160	9
A10A2.46	155	161	9
A10A2.47	155	162	9
A10A2.48	155	163	9
A10A2.49	155	164	9
A10A2.5	149	162	9
A10A2.50	156	158	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A10A2.51	156	159	9
A10A2.52	156	160	9
A10A2.53	156	161	9
A10A2.54	156	162	9
A10A2.55	156	163	9
A10A2.56	156	164	9
A10A2.6	149	163	9
A10A2.7	149	164	9
A10A2.8	150	158	9
A10A2.9	150	159	9
A5D1.0 (khảm)	114	125	9
A5D1.1	115	126	9
A5D1.10	116	129	9
A5D1.11	116	130	9
A5D1.12	116	131	9
A5D1.13	117	126	9
A5D1.14	117	127	9
A5D1.15	117	128	9
A5D1.16	117	129	9
A5D1.17	117	130	9
A5D1.18	117	131	9
A5D1.19	118	126	9
A5D1.2	115	127	9
A5D1.20	118	127	9
A5D1.21	118	128	9
A5D1.22	118	129	9
A5D1.23	118	130	9
A5D1.24	118	131	9
A5D1.25	119	126	9
A5D1.26	119	127	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A5D1.27	119	128	9
A5D1.28	119	129	9
A5D1.29	119	130	9
A5D1.3	115	128	9
A5D1.30	119	131	9
A5D1.31	120	126	9
A5D1.32	120	127	9
A5D1.33	120	128	9
A5D1.34	120	129	9
A5D1.35	120	130	9
A5D1.36	120	131	9
A5D1.37	121	126	9
A5D1.38	121	127	9
A5D1.39	121	128	9
A5D1.4	115	129	9
A5D1.40	121	129	9
A5D1.41	121	130	9
A5D1.42	121	131	9
A5D1.43	122	126	9
A5D1.44	122	127	9
A5D1.45	122	128	9
A5D1.46	122	129	9
A5D1.47	122	130	9
A5D1.48	122	131	9
A5D1.49	123	126	9
A5D1.5	115	130	9
A5D1.50	123	127	9
A5D1.51	123	128	9
A5D1.52	123	129	9
A5D1.53	123	130	9
A5D1.54	123	131	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A5D1.55	124	126	9
A5D1.56	124	127	9
A5D1.57	124	128	9
A5D1.58	124	129	9
A5D1.59	124	130	9
A5D1.6	115	131	9
A5D1.60	124	131	9
A5D1.7	116	126	9
A5D1.8	116	127	9
A5D1.9	116	128	9
A5E8.0 (khảm)	132	143	9
A5E8.1	133	144	9
A5E8.10	135	145	9
A5E8.11	135	146	9
A5E8.12	135	147	9
A5E8.13	136	144	9
A5E8.14	136	145	9
A5E8.15	136	146	9
A5E8.16	136	147	9
A5E8.17	137	144	9
A5E8.18	137	145	9
A5E8.19	137	146	9
A5E8.2	133	145	9
A5E8.20	137	147	9
A5E8.21	138	144	9
A5E8.22	138	145	9
A5E8.23	138	146	9
A5E8.24	138	147	9
A5E8.25	139	144	9
A5E8.26	139	145	9

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
A5E8.27	139	146	9
A5E8.28	139	147	9
A5E8.29	140	144	9
A5E8.3	133	146	9
A5E8.30	140	145	9
A5E8.31	140	146	9
A5E8.32	140	147	9
A5E8.33	141	144	9
A5E8.34	141	145	9
A5E8.35	141	146	9
A5E8.36	141	147	9
A5E8.37	142	144	9
A5E8.38	142	145	9
A5E8.39	142	146	9
A5E8.4	133	147	9
A5E8.40	142	147	9
A5E8.5	134	144	9
A5E8.6	134	145	9
A5E8.7	134	146	9
A5E8.8	134	147	9
A5E8.9	135	144	9
X02.10	19	14	3
X02.100	13	58	3
X02.101	13	59	3
X02.102	13	60	3
X02.103	13	61	3
X02.104	13	62	3
X02.105	13	63	3
X02.106	13	64	3
X02.107	13	65	3
X02.108	32	14	3

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
X02.11	20	14	3
X02.110	33	14	3
X02.114	13	660	3
X02.115	13	661	3
X02.116	13	662	3
X02.117	13	663	3
X02.118	34	700	3
X02.119	34	701	3
X02.120	728	700	3
X02.121	729	700	3
X02.122	730	700	3
X02.123	731	700	3
X02.124	728	701	3
X02.125	729	701	3
X02.126	730	701	3
X02.127	731	701	3
X02.68	21	14	3
X02.69	22	14	3
X02.70	23	14	3
X02.71	24	14	3
X02.72	25	14	3
X02.73	26	14	3
X02.74	27	14	3
X02.75	28	14	3
X02.76	29	14	3
X02.77	30	14	3
X02.78	31	14	3
X02.8	17	14	3
X02.80	13	38	3
X02.81	13	39	3
X02.82	13	40	3

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
X02.83	13	41	3
X02.84	13	42	3
X02.85	13	43	3
X02.86	13	44	3
X02.87	13	45	3
X02.88	13	46	3
X02.89	13	47	3
X02.9	18	14	3
X02.90	13	48	3
X02.91	13	49	3
X02.92	13	50	3
X02.93	13	51	3
X02.94	13	52	3
X02.95	13	53	3
X02.96	13	54	3
X02.97	13	55	3
X02.98	13	56	3
X02.99	13	57	3
X10.100	720	706	3
X10.101	721	706	3
X10.102	722	706	3
X10.103	723	706	3
X10.104	739	706	3
X10.105	740	706	3
X10.106	741	706	3
X10.107	742	706	3
X10.108	720	707	3
X10.109	721	707	3
X10.110	722	707	3
X10.111	723	707	3
X10.112	739	707	3

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.113	740	707	3
X10.114	741	707	3
X10.115	742	707	3
X10.116	720	708	3
X10.117	721	708	3
X10.118	722	708	3
X10.119	723	708	3
X10.120	739	708	3
X10.121	740	708	3
X10.122	741	708	3
X10.123	742	708	3
X10.124	720	709	3
X10.125	721	709	3
X10.126	722	709	3
X10.127	723	709	3
X10.128	739	709	3
X10.129	740	709	3
X10.130	741	709	3
X10.131	742	709	3
X10.132	720	710	3
X10.133	721	710	3
X10.134	722	710	3
X10.135	723	710	3
X10.136	739	710	3
X10.137	740	710	3
X10.138	741	710	3
X10.139	742	710	3
X10.140	720	711	3
X10.141	721	711	3
X10.142	722	711	3
X10.143	723	711	3

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.144	739	711	3
X10.145	740	711	3
X10.146	741	711	3
X10.147	742	711	3
X10.60	156	704	3
X10.61	156	705	3
X10.62	156	706	3
X10.63	156	707	3
X10.64	156	708	3
X10.65	156	709	3
X10.66	156	710	3
X10.67	156	711	3
X10.68	720	161	3
X10.69	721	161	3
X10.70	722	161	3
X10.71	723	161	3
X10.72	739	161	3
X10.73	740	161	3
X10.74	741	161	3
X10.75	742	161	3
X10.76	152	704	3
X10.77	152	705	3
X10.78	152	706	3
X10.79	152	707	3
X10.80	152	708	3
X10.81	152	709	3
X10.82	152	710	3
X10.83	152	711	3
X10.84	720	704	3
X10.85	721	704	3
X10.86	722	704	3

Tên kháng thể	Trình tự thay đổi trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)	Trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ SEQ ID NO: (Axit amin)	Vùng ổn định trên chuỗi nặng SEQ ID NO: (Axit amin)
X10.87	723	704	3
X10.88	739	704	3
X10.89	740	704	3
X10.90	741	704	3
X10.91	742	704	3
X10.92	720	705	3
X10.93	721	705	3
X10.94	722	705	3
X10.95	723	705	3
X10.96	739	705	3
X10.97	740	705	3
X10.98	741	705	3
X10.99	742	705	3
X910/12-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	110	112	9
X913/15-HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4	111	113	9

Bảng 30

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
1	AA	CD38 người
2	AA	CD38 ở khỉ Cynomolgus
3	AA	trình tự ổn định trên chuỗi nặng IgG4 ở người
4	AA	trình tự ổn định trên chuỗi nặng IgG1 ở người
5	AA	vùng ổn định kappa ở người

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
6	AA	vùng ổn định lambda ở người
7	AA	IFN-alpha2b
8	AA	Intron A
9	AA	HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG4
10	AA	HC-L0-IFN-alpha (A145D) IgG1
11	AA	chuỗi nặng A02.1
12	AA	chuỗi nhẹ A02.1
13	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng A02.1
14	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.1
15	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.1VH
16	AA	trình tự dòng phôi IGHV4-61*01
17	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.8VH
18	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.9VH
19	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.10VH
20	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.11VH
21	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.68VH
22	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.69VH
23	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.70VH
24	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.71VH
25	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.72VH
26	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.73VH
27	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.74VH
28	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.75VH
29	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.76VH
30	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.77VH
31	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.78VH
32	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.108VH
33	AA	X02.110VH chuỗi nặng thay đổi
34	AA	A02.12VH chuỗi nặng thay đổi
35	AA	A02.13VH chuỗi nặng thay đổi
36	AA	A02.1VL chuỗi nhẹ thay đổi
37	AA	trình tự dòng phôi IGLV5-37*01
38	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.80VL

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
39	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.81VL
40	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.82VL
41	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.83VL
42	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.84VL
43	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.85VL
44	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.86VL
45	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.87VL
46	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.88VL
47	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.89VL
48	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.90VL
49	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.91VL
50	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.92VL
51	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.93VL
52	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.94VL
53	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.95VL
54	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.96VL
55	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.97VL
56	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.98VL
57	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.99VL
58	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.100VL
59	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.101VL
60	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.102VL
61	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.103VL
62	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.104VL
63	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.105VL
64	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.106VL
65	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.107VL
66	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.37VL
67	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.46VL
68	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.47VL
69	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.48VL
70	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.49VL
71	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.50VL

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
72	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.51VL
73	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.18VL
74	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.19VL
75	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.20VL
76	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.21VL
77	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.22VL
78	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.23VL
79	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.24VL
80	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.25VL
81	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.26VL
82	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.27VL
83	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.28VL
84	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.29VL
85	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.30VL
86	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.31VL
87	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.32VL
88	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.33VL
89	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.34VL
90	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.35VL
91	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.36VL
92	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.16VL
93	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.17VL
94	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.52VL
95	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.53VL
96	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.54VL
97	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.55VL
98	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.56VL
99	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.57VL
100	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.58VL
101	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.59VL
102	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.60VL
103	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.61VL
104	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.62VL

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
105	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.63VL
106	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.64VL
107	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.65VL
108	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.66VL
109	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ A02.67VL
110	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng 910VH
111	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng 915 VH
112	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ 912VL
113	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ 913VL
114	AA	5D1-E2-VH thể khảm
115	AA	5d1_1-f*01VH
116	AA	5d1_1-f*01VH94R
117	AA	5d1_1-18*01VH
118	AA	5d1_1-18*01VH71A
119	AA	5d1_1-24*01VH
120	AA	5d1_1-24*01VH71A
121	AA	5d1_1-24*01VH29F
122	AA	5d1_1-24*01VH94R
123	AA	5d1_1-45*01VH
124	AA	5d1_1-45*01VH71A
125	AA	5D1VK thể khảm
126	AA	5d1_1-5*01VK
127	AA	5d1_1-9*01VK
128	AA	5d1_1-12*01VK
129	AA	5d1_1D-13*01VK
130	AA	5d1_1D-16*01VK
131	AA	5d1_3-15*01VK
132	AA	5E8 thể khảm
133	AA	5E8-1-f*01VH
134	AA	5E8-1-f*01VH30I
135	AA	5E8-1-f*01VH94R
136	AA	5E8-1-18*01VH
137	AA	5E8-1-18*01VH71A

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
138	AA	5E8-1-24*01VH
139	AA	5E8-1-24*01VH71A
140	AA	5E8-1-24*01VH94R
141	AA	5E8-1-45*01VH
142	AA	5E8-1-45*01VH71A
143	AA	5E8VK thể khảm
144	AA	5E8-2-24*01VK
145	AA	5E8-2D-28*01VK
146	AA	5E8-2D-29*01VK
147	AA	5E8-2-30*01VK
148	AA	VH thể khảm 10A2
149	AA	10A2_1-24*01VH
150	AA	10A2_1-24*01VH71A
151	AA	10A2_1-24*01VH94R
152	AA	10A2_1-24*0171A94R
153	AA	10A2_1-45*01VH
154	AA	10A2_1-45*01VH71A
155	AA	10A2_1-f*01VH
156	AA	10A2_1-f*01VH94R
157	AA	VK thể khảm 10A2
158	AA	10A2_1-9*01Vk
159	AA	10A2_1-12*01Vk
160	AA	10A2_1D-13*01Vk
161	AA	10A2_1-33*01Vk
162	AA	10A2_3-11*02Vk
163	AA	10A2_3-15*01Vk
164	AA	10A2_6-21*01Vk
165	AA	10A2VH + A40E
166	AA	10A2VH + A40G
167	AA	10A2VH + A40H
168	AA	10A2VH + A40Q
169	AA	10A2VH + A40S
170	AA	10A2VH + A40V

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
171	AA	10A2VH + N35E
172	AA	10A2VH + N35P
173	AA	10A2VH + N35Q
174	AA	10A2VH + N35S
175	AA	10A2VH + R94E
176	AA	10A2VH + R94G
177	AA	10A2VH + R94P
178	AA	10A2VH + R94T
179	AA	10A2VH + K96G
180	AA	10A2VH + K96T
181	AA	10A2VK + K24E
182	AA	10A2VK + K24G
183	AA	10A2VK + K24P
184	AA	10A2VK + K24Q
185	AA	10A2VK + R54D
186	AA	10A2VK + I48D
187	AA	10A2VK + Y49E
188	AA	10A2VK + M89A
189	AA	10A2VK + M89E
190	AA	10A2VK + M89H
191	AA	10A2VK + M89K
192	AA	10A2VK + M89P
193	AA	10A2VK + M89Q
194	AA	10A2VK + M89S
195	AA	10A2VK + M89V
196	AA	10A2VK + Q90D
197	AA	10A2VH (AQ) + N98Q
198	AA	10A2VK (AV) + N53Q
199	AA	X02.1VH FWR1
200	AA	X02.1VH CDR1
201	AA	X02.1VH FWR2
202	AA	X02.1VH CDR2
203	AA	X02.1VH FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
204	AA	X02.1VH CDR3
205	AA	X02.1VH FWR4
206	AA	IGHV4-61*01 FWR1
207	AA	IGHV4-61*01 CDR1
208	AA	IGHV4-61*01 FWR2
209	AA	IGHV4-61*01 FWR3
210	AA	X02.8VH FWR3
211	AA	X02.9VH FWR2
212	AA	X02.10VH FWR3
213	AA	X02.11VH FWR3
214	AA	X02.68VH FWR1
215	AA	X02.69VH FWR1
216	AA	X02.70VH FWR3
217	AA	X02.71VH FWR1
218	AA	X02.72VH FWR3
219	AA	X02.73VH FWR1
220	AA	X02.74VH CDR3
221	AA	X02.75VH FWR3
222	AA	X02.76VH CDR3
223	AA	X02.77VH CDR3
224	AA	X02.78VH CDR1
225	AA	X02.108 FWR3
226	AA	X02.110VH FWR3
227	AA	A02.12VH FWR3
228	AA	A02.12VH CDR3
229	AA	A02.13VH FWR2
230	AA	A02.13VH FWR3
231	AA	A02.13VH CDR3
232	AA	A02.1VL FWR1
233	AA	A02.1VL CDR1
234	AA	A02.1VL FWR2
235	AA	A02.1VL CDR2
236	AA	A02.1VL FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
237	AA	A02.1VL CDR3
238	AA	A02.1VL FWR4
239	AA	IGLV5-37*01 FWR1
240	AA	IGLV5-37*01 CDR1
241	AA	IGLV5-37*01 CDR2
242	AA	IGLV5-37*01 FWR3
243	AA	IGLV5-37*01 CDR3
244	AA	X02.80VL CDR3
245	AA	X02.81VL FWR3
246	AA	X02.82VL FWR2
247	AA	X02.83VL FWR1
248	AA	X02.84VL FWR2
249	AA	X02.84VL CDR2
250	AA	X02.86VL CDR1
251	AA	X02.87VL CDR3
252	AA	X02.88VL CDR1
253	AA	X02.89VL CDR2
254	AA	X02.90VL CDR3
255	AA	X02.91VL CDR1
256	AA	X02.92VL CDR3
257	AA	X02.93VL CDR3
258	AA	X02.94VL CDR3
259	AA	X02.95VL FWR1
260	AA	X02.96VL FWR1
261	AA	X02.97VL FWR1
262	AA	X02.98VL CDR1
263	AA	X02.99VL CDR1
264	AA	X02.100VL CDR2
265	AA	X02.101VL FWR3
266	AA	X02.102VL FWR3
267	AA	X02.103VL FWR3
268	AA	X02.104VL CDR3
269	AA	X02.105VL CDR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
270	AA	X02.106VL CDR3
271	AA	X02.107VL FWR3
272	AA	A02.37VL FWR3
273	AA	A02.37VL CDR3
274	AA	A02.46VL FWR3
275	AA	A02.46VL CDR3
276	AA	A02.47VL FWR3
277	AA	A02.48VL FWR3
278	AA	A02.49VL FWR3
279	AA	A02.50VL FWR3
280	AA	A02.51VL FWR3
281	AA	A02.18VL FWR2
282	AA	A02.18VL FWR3
283	AA	A02.19VL FWR2
284	AA	A02.19VL FWR3
285	AA	A02.20VL FWR2
286	AA	A02.20VL FWR3
287	AA	A02.21VL FWR2
288	AA	A02.21VL FWR3
289	AA	A02.22VL FWR2
290	AA	A02.22VL FWR3
291	AA	A02.23VL FWR2
292	AA	A02.23VL FWR3
293	AA	A02.24VL FWR2
294	AA	A02.24VL FWR3
295	AA	A02.25VL FWR2
296	AA	A02.25VL FWR3
297	AA	A02.26VL FWR2
298	AA	A02.26VL FWR3
299	AA	A02.27VL CDR2
300	AA	A02.27VL FWR3
301	AA	A02.28VL CDR2
302	AA	A02.28VL FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
303	AA	A02.29VL CDR2
304	AA	A02.29VL FWR3
305	AA	A02.30VL CDR2
306	AA	A02.30VL FWR3
307	AA	A02.31VL CDR2
308	AA	A02.31VL FWR3
309	AA	A02.32VL CDR2
310	AA	A02.32VL FWR3
311	AA	A02.33VL CDR2
312	AA	A02.33VL FWR3
313	AA	A02.34VL CDR2
314	AA	A02.34VL FWR3
315	AA	A02.35VL CDR2
316	AA	A02.35VL FWR3
317	AA	A02.36VL CDR2
318	AA	A02.36VL FWR3
319	AA	X02.16VL CDR1
320	AA	X02.16VL FWR3
321	AA	X02.16VL CDR3
322	AA	X02.17VL CDR1
323	AA	X02.17VL FWR3
324	AA	X02.17VL CDR3
325	AA	A02.52VL CDR1
326	AA	A02.52VL CDR2
327	AA	A02.52VL FWR3
328	AA	A02.52VL CDR3
329	AA	A02.53VL CDR1
330	AA	A02.53VL CDR2
331	AA	A02.53VL FWR3
332	AA	A02.53VL CDR3
333	AA	A02.54VL CDR1
334	AA	A02.54VL CDR2
335	AA	A02.54VL FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
336	AA	A02.54VL CDR3
337	AA	A02.55VL CDR1
338	AA	A02.55VL CDR2
339	AA	A02.55VL FWR3
340	AA	A02.55VL CDR3
341	AA	A02.56VL CDR1
342	AA	A02.56VL CDR2
343	AA	A02.56VL FWR3
344	AA	A02.56VL CDR3
345	AA	A02.57VL CDR1
346	AA	A02.57VL CDR2
347	AA	A02.57VL FWR3
348	AA	A02.57VL CDR3
349	AA	A02.58VL CDR1
350	AA	A02.58VL CDR2
351	AA	A02.58VL FWR3
352	AA	A02.58VL CDR3
353	AA	A02.59VL CDR1
354	AA	A02.59VL CDR2
355	AA	A02.59VL FWR3
356	AA	A02.59VL CDR3
357	AA	A02.60VL CDR1
358	AA	A02.60VL CDR2
359	AA	A02.60VL FWR3
360	AA	A02.60VL CDR3
361	AA	A02.61VL CDR1
362	AA	A02.61VL CDR2
363	AA	A02.61VL FWR3
364	AA	A02.61VL CDR3
365	AA	A02.62VL CDR1
366	AA	A02.62VL CDR2
367	AA	A02.62VL FWR3
368	AA	A02.62VL CDR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
369	AA	A02.63VL CDR1
370	AA	A02.63VL CDR2
371	AA	A02.63VL FWR3
372	AA	A02.63VL CDR3
373	AA	A02.64VL CDR1
374	AA	A02.64VL CDR2
375	AA	A02.64VL FWR3
376	AA	A02.64VL CDR3
377	AA	A02.65VL CDR1
378	AA	A02.65VL CDR2
379	AA	A02.65VL FWR3
380	AA	A02.65VL CDR3
381	AA	A02.66VL CDR1
382	AA	A02.66VL CDR2
383	AA	A02.66VL FWR3
384	AA	A02.66VL CDR3
385	AA	A02.67VL CDR1
386	AA	A02.67VL CDR2
387	AA	A02.67VL FWR3
388	AA	A02.67VL CDR3
389	AA	5D1.1VH FWR1
390	AA	5D1.1VH CDR1
391	AA	5D1.1VH FWR2
392	AA	5D1.1VH CDR2
393	AA	5D1.1VH FWR3
394	AA	5D1.1VH CDR3
395	AA	5D1.1VH FWR4
396	AA	5D1.2VH FWR1
397	AA	5D1.2VH FWR2
398	AA	5D1.2VH CDR2
399	AA	5D1.2VH FWR3
400	AA	5D1.3VH FWR1
401	AA	5D1.3VH FWR2

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
402	AA	5D1.3VH CDR2
403	AA	5D1.3VH FWR3
404	AA	5D1.4VH FWR1
405	AA	5D1.4VH FWR2
406	AA	5D1.4VH CDR2
407	AA	5D1.4VH FWR3
408	AA	5D1.5VH FWR1
409	AA	5D1.5VH FWR2
410	AA	5D1.5VH CDR2
411	AA	5D1.5VH FWR3
412	AA	5D1.6VH FWR1
413	AA	5D1.6VH FWR2
414	AA	5D1.6VH CDR2
415	AA	5D1.6VH FWR3
416	AA	5D1.7VH FWR1
417	AA	5D1.7VH FWR2
418	AA	5D1.7VH CDR2
419	AA	5D1.7VH FWR3
420	AA	5D1.8VH FWR1
421	AA	5D1.8VH FWR2
422	AA	5D1.8VH CDR2
423	AA	5D1.8VH FWR3
424	AA	5D1.9VH FWR1
425	AA	5D1.9VH FWR2
426	AA	5D1.9VH CDR2
427	AA	5D1.9VH FWR3
428	AA	5D1.10VH FWR1
429	AA	5D1.10VH FWR2
430	AA	5D1.10VH CDR2
431	AA	5D1.10VH FWR3
432	AA	5D1.11VH FWR1
433	AA	5D1.11VH FWR2
434	AA	5D1.11VH CDR2

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
435	AA	5D1.11VH FWR3
436	AA	5D1.1VL FWR1
437	AA	5D1.1VL CDR1
438	AA	5D1.1VL FWR2
439	AA	5D1.1VL CDR2
440	AA	5D1.1VL FWR3
441	AA	5D1.1VL CDR3
442	AA	5D1.1VL FWR4
443	AA	5D1.2VL FWR1
444	AA	5D1.2VL FWR2
445	AA	5D1.2VL FWR3
446	AA	5D1.2VL FWR4
447	AA	5D1.3VL FWR1
448	AA	5D1.3VL FWR2
449	AA	5D1.3VL FWR3
450	AA	5D1.3VL FWR4
451	AA	5D1.4VL FWR1
452	AA	5D1.4VL FWR2
453	AA	5D1.4VL FWR3
454	AA	5D1.4VL FWR4
455	AA	5D1.5VL FWR1
456	AA	5D1.5VL FWR2
457	AA	5D1.5VL FWR3
458	AA	5D1.5VL FWR4
459	AA	5D1.6VL FWR1
460	AA	5D1.6VL FWR2
461	AA	5D1.6VL FWR3
462	AA	5D1.6VL FWR4
463	AA	5D1.7VL FWR1
464	AA	5D1.7VL FWR2
465	AA	5D1.7VL FWR3
466	AA	5E8.1VH FWR1
467	AA	5E8.1VH CDR2

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
468	AA	5E8.1VH FWR3
469	AA	5E8.1VH CDR3
470	AA	5E8.2VH FWR1
471	AA	5E8.2VH CDR2
472	AA	5E8.3VH FWR1
473	AA	5E8.3VH CDR2
474	AA	5E8.4VH FWR1
475	AA	5E8.4VH CDR2
476	AA	5E8.5VH FWR1
477	AA	5E8.5VH CDR2
478	AA	5E8.6VH FWR1
479	AA	5E8.6VH CDR2
480	AA	5E8.7VH FWR1
481	AA	5E8.7VH CDR2
482	AA	5E8.8VH FWR1
483	AA	5E8.8VH CDR2
484	AA	5E8.9VH FWR1
485	AA	5E8.9VH CDR2
486	AA	5E8.10VH FWR1
487	AA	58E.10VH CDR2
488	AA	5E8.11VH FWR1
489	AA	58E.11VH CDR2
490	AA	5E8.1VL FWR1
491	AA	5E8.1VL CDR1
492	AA	5E8.1VL FWR2
493	AA	5E8.1VL CDR2
494	AA	5E8.1VL FWR3
495	AA	5E8.1VL CDR3
496	AA	5E8.1VL FWR4
497	AA	5E8.2VL FWR1
498	AA	5E8.2VL FWR2
499	AA	5E8.2VL FWR3
500	AA	5E8.2VL FWR4

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
501	AA	5E8.3VL FWR1
502	AA	5E8.3VL FWR2
503	AA	5E8.3VL FWR3
504	AA	5E8.3VL FWR4
505	AA	5E8.4VL FWR1
506	AA	5E8.4VL FWR2
507	AA	5E8.4VL FWR3
508	AA	5E8.4VL FWR4
509	AA	5E8.5VL FWR1
510	AA	5E8.5VL FWR2
511	AA	5E8.5VL FWR3
512	AA	5E8.5VL FWR4
513	AA	10A2.1VH FWR1
514	AA	10A2.1VH CDR1
515	AA	10A2.1VH FWR2
516	AA	10A2.1VH CDR2
517	AA	10A2.1VH FWR3
518	AA	10A2.1VH CDR3
519	AA	10A2.1VH FWR4
520	AA	10A2.2VH FWR2
521	AA	10A2.3VH FWR2
522	AA	10A2.4VH FWR2
523	AA	10A2.5VH FWR2
524	AA	10A2.6VH FWR2
525	AA	10A2.7VH FWR2
526	AA	10A2.8VH CDR1
527	AA	10A2.9VH CDR1
528	AA	10A2.10VH CDR1
529	AA	10A2.11VH CDR1
530	AA	10A2.12VH FWR3
531	AA	10A2.13VH FWR3
532	AA	10A2.14VH FWR3
533	AA	10A2.15VH FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
534	AA	10A2.16VH CDR3
535	AA	10A2.17VH CDR3
536	AA	10A2.18VH CDR3
537	AA	10A2.19VH FWR1
538	AA	10A2.19VH FWR2
539	AA	10A2.19VH CDR2
540	AA	10A2.19VH FWR3
541	AA	10A2.19VH FWR4
542	AA	10A2.20VH FWR1
543	AA	10A2.20VH FWR2
544	AA	10A2.20VH CDR2
545	AA	10A2.20VH FWR3
546	AA	10A2.20VH FWR4
547	AA	10A2.21VH FWR1
548	AA	10A2.21VH FWR2
549	AA	10A2.21VH CDR2
550	AA	10A2.21VH FWR3
551	AA	10A2.21VH FWR4
552	AA	10A2.22VH FWR1
553	AA	10A2.22VH FWR2
554	AA	10A2.22VH CDR2
555	AA	10A2.22VH FWR3
556	AA	10A2.22VH FWR4
557	AA	10A2.23VH FWR1
558	AA	10A2.23VH FWR2
559	AA	10A2.23VH CDR2
560	AA	10A2.23VH FWR3
561	AA	10A2.23VH FWR4
562	AA	10A2.24VH FWR1
563	AA	10A2.24VH FWR2
564	AA	10A2.24VH CDR2
565	AA	10A2.24VH FWR3
566	AA	10A2.24VH FWR4

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
567	AA	10A2.25VH FWR1
568	AA	10A2.25VH FWR2
569	AA	10A2.25VH CDR2
570	AA	10A2.25VH FWR3
571	AA	10A2.25VH FWR4
572	AA	10A2.26VH FWR1
573	AA	10A2.26VH FWR2
574	AA	10A2.26VH CDR2
575	AA	10A2.26VH FWR3
576	AA	10A2.26VH FWR4
577	AA	10A2.27VH FWR1
578	AA	10A2.27VH FWR2
579	AA	10A2.27VH CDR2
580	AA	10A2.27VH FWR3
581	AA	10A2.27VH FWR4
582	AA	10A2.1VL FWR1
583	AA	10A2.1VL CDR1
584	AA	10A2.1VL FWR2
585	AA	10A2.1VL CDR2
586	AA	10A2.1VL FWR3
587	AA	10A2.1VL CDR3
588	AA	10A2.1VL FWR4
589	AA	10A2.2VL CDR1
590	AA	10A2.3VL CDR1
591	AA	10A2.4VL CDR2
592	AA	10A2.5VL FWR2
593	AA	10A2.6VL FWR2
594	AA	10A2.7VL CDR3
595	AA	10A2.8VL CDR3
596	AA	10A2.9VL CDR3
597	AA	10A2.10VL CDR3
598	AA	10A2.11VL CDR3
599	AA	10A2.12VL CDR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
600	AA	10A2.13VL CDR3
601	AA	10A2.14VL CDR3
602	AA	10A2.15VL CDR3
603	AA	10A2 16VL CDR3
604	AA	10A2.17VL CDR3
605	AA	10A2.18VL CDR2
606	AA	10A2.19VL CDR3
607	AA	10A2.20VL FWR1
608	AA	10A2.20VL CDR1
609	AA	10A2,20VL FWR2
610	AA	10A2.20VL CDR2
611	AA	10A2.20VL FWR3
612	AA	10A2.20VL CDR3
613	AA	10A2.20VL FWR4
614	AA	10A2.21VL FWR1
615	AA	10A2.21VL FWR2
616	AA	10A2.21VL FWR3
617	AA	10A2.21VL FWR4
618	AA	10A2.22VL FWR1
619	AA	10A2.22VL FWR2
620	AA	10A2.22VL FWR3
621	AA	10A2.22VL FWR4
622	AA	10A2.23VL FWR1
623	AA	10A2.23VL FWR2
624	AA	10A2.23VL FWR3
625	AA	10A2.23VL FWR4
626	AA	10A2.24VL FWR1
627	AA	10A2.24VL FWR2
628	AA	10A2.24VL FWR3
629	AA	10A2.24VL FWR4
630	AA	10A2.25VL FWR1
631	AA	10A2.25VL FWR2
632	AA	10A2.25VL FWR3

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
633	AA	10A2.25VL FWR4
634	AA	10A2.26VL FWR1
635	AA	10A2.26VL FWR2
636	AA	10A2.26VL FWR3
637	AA	10A2.26VL FWR4
638	AA	10A2.27VL FWR1
639	AA	10A2.27 VL FWR2
640	AA	10A2.27VL FWR3
641	AA	10A2.27VL FWR4
642	AA	Gly4Ser1
643	AA	Gly4Ser1 x 2
644	AA	Gly4Ser1 x 3
645	AA	Gly4Ser1 x 4
646	AA	Gly4Ser1 x 5
647	AA	IFN-alpha2b A145D
648	AA	IFN-alpha2b bị cắt cụt
649	AA	IFN-alpha2b A145D bị cắt cụt
650	AA	IFN-alpha2b A145G
651	AA	IFN-alpha2b A145G bị cắt cụt
652	AA	IgG4 IFN-alpha2b A145D
653	AA	IgG4 IFN-alpha2b A145G
654	AA	IgG4 S228P IFN-alpha2b A145G
655	AA	IgG1 IFN-alpha2b A145G
656	AA	IgG1 YTE IFN-alpha2b A145D
657	AA	IgG1 YTE IFN-alpha2b A145G
658	AA	IgG4 YTE IFN-alpha2b A145D
659	AA	trình tự chuỗi nặng thay đổi liên ứng A02
660	AA	X02.114VL
661	AA	X02.115VL
662	AA	X02.116VL
663	AA	X02.117VL
664	AA	trình tự chuỗi nhẹ thay đổi liên ứng A02
665	AA	trình tự chuỗi nặng thay đổi liên ứng A10

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
666	AA	trình tự chuỗi nhẹ thay đổi liên ứng A10
667	ADN	A02.12VH
668	ADN	X02.9VH
669	ADN	X02.107VL
670	ADN	A02.47VL
671	ADN	A02.31VL
672	ADN	A02.33VL
673	ADN	X02.16VL
674	ADN	X02.17VL
675	ADN	X02.114VL
676	ADN	X02.115VL
677	ADN	X02.116VL
678	ADN	X02.117VL
679	ADN	10A2VH + A40E
680	ADN	10A2VH + A40G
681	ADN	10A2VH + A40H
682	ADN	10A2VH + A40Q
683	ADN	10A2VH + K96G
684	ADN	10A2VH + K96T
685	ADN	10A2_1-f*01VH94R
686	ADN	10A2VH (AQ) + N98Q
687	ADN	10A2-1-24*0171A94R
688	ADN	10A2_1-33*01Vk
689	ADN	10A2VK + K24G
690	ADN	10A2VK + K24Q
691	ADN	10A2VK + R54D
692	ADN	10A2VK + M89A
693	ADN	10A2VK (AV) + N53Q
694	AA	IgG4 YTE IFN-alpha2b A145G
695	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng 910VH
696	AA	10A2VK + K24G CDR1
697	AA	910VH CDR1
698	AA	910VH CDR2

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
699	AA	910VH CDR3
700	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.118
701	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.119
702	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.118
703	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X02.119
704	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.60
705	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.61
706	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.62
707	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.63
708	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.64
709	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.65
710	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.66
711	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.67
712	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.60
713	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.61
714	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.62
715	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.63
716	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.64
717	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.65
718	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.66
719	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nhẹ X10.67
720	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.68
721	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.69
722	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.70
723	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.71
724	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.68
725	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.69
726	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.70
727	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.71
728	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.120
729	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.121
730	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.122
731	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.123

SEQ ID NO:	Loại	Mô tả
732	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.120
733	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.121
734	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.122
735	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X02.123
736	AA	Trình tự liên ứng của trình tự thay đổi trên chuỗi nặng 910
737	AA	X02.122VH CDR2
738	AA	X02.123VH CDR2
739	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.72
740	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.73
741	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.74
742	AA	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.75
743	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.72
744	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.73
745	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.74
746	ADN	trình tự thay đổi trên chuỗi nặng X10.75
747	AA	X10.64VL CDR2
748	AA	910 VH FRW1
749	AA	910 VH FRW2
750	AA	X10.120VH FRW2
751	AA	910 VH FRW3
752	AA	X10.121VH FRW3
753	AA	910VH FRW4

Sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án được mô tả và nêu làm ví dụ trên đây, mà còn bao gồm các phương án thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, trong đó kháng thể này chứa vùng thay đổi trên chuỗi nặng mà chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và vùng thay đổi trên chuỗi nhẹ mà chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 185.

2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng ổn định trên chuỗi nặng IgG1 ở người.

3. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng ổn định trên chuỗi nặng IgG4 ở người.

4. Kháng thể theo điểm 3, trong đó vùng ổn định trên chuỗi nặng IgG4 ở người chứa prolin ở vị trí 228 theo hệ thống đánh số EU.

5. Kháng thể theo điểm 3 hoặc 4, trong đó vùng ổn định trên chuỗi nặng IgG4 ở người chứa tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254, và axit glutamic ở vị trí 256 của vùng ổn định này theo hệ thống đánh số EU.

6. Cấu trúc dung hợp kháng thể kháng CD38 – interferon alpha-2b chứa:

kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5; và

interferon alpha-2b chứa alanin thay bằng axit aspartic hoặc alanin thay bằng glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 168 của trình tự axit amin SEQ ID NO. 7.

7. Cấu trúc theo điểm 6, trong đó interferon alpha-2b là interferon alpha-2b được cắt cụt ở đầu tận cùng N, tùy ý trong đó interferon alpha-2b được cắt cụt ở đầu tận cùng N này không có hai mươi ba axit amin ở đầu tận cùng N.

8. Cấu trúc theo điểm 6 hoặc điểm 7, trong đó interferon alpha-2b này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 649.

9. Cấu trúc theo điểm 6 hoặc điểm 7, trong đó interferon alpha-2b này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 651.

10. Cấu trúc theo điểm 6 hoặc 7, trong đó interferon alpha-2b này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 647 hoặc SEQ ID NO: 650.

11. Chế phẩm chứa kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc cấu trúc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 10 và chất mang dược dụng.

Danh mục trình tự

<110> Cephalon Australia Pty Ltd

<120> Kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD38, cấu trúc dung hợp kháng thể kháng-CD38 - interferon alpha 2b đã được làm suy yếu và chế phẩm chứa chúng

<130> 185704-3015 (CAP572 WO)

<160> 753

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 258
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 1

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95

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

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190

Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
245 250 255

Glu Ile

<210> 2
<211> 258
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài

<400> 2

Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys

35 40 45

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

Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95

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

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190

Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser

245 250 255

Gly Ile

<210> 3
<211> 327
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 4
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 4

```
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> 5
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 5

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> 6
<211> 105
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 6

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

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

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 7

<211> 188
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 7

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 8
<211> 165
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 8

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

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

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 9
<211> 492
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 10
<211> 495
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 10

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr
325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 11
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 11

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 222
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 12

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

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

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

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
145 150 155 160

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys
165 170 175

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
180 185 190

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
195 200 205

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215 220

<210> 13
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 13

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 14

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 15
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 15

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 99
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<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 Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg

<210> 17
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 17

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 18

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 19

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 20

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 21

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 22

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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 23

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 24

Gln Leu 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 Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 25

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile

65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 26

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 27

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Glu Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 28

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 29

Gln Leu 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 Ser Ser

20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 30

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 31

Gln Leu 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 Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 32

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 121
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 33

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 34

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 35

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 36

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 37
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 37

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 38
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 38

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 39

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Ala Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 40
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 40

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 41
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 41

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 42

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 43
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 43

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr
100 105 110

Val Leu Gly
115

<210> 44
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 44

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Arg Tyr

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 45
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 45

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 46
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 46

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 47

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 48
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 48

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Thr Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 49
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 49

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 50

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Pro Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 51
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 51

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Ile Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 52
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 52

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 53

<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 53

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 54
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 54

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 55
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 55

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

```
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65                  70                  75                  80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 56
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 56

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65                  70                  75                  80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
```

85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 57
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 57

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 58
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 58

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 59

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 60
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 60

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 61
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 61

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 62
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 62

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Ile Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 63
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 63

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Pro Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 64

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 65
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 65

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 66
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 66

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 67
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 67

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 68
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 68

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 69

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gly Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 70

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr His Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 71

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Lys Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 72
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 72

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Pro Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 73
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 73

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Glu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 74
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 74

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Gly Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 75

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Asn Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 76
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 76

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Pro Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 77

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 78
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 78

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Glu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 79
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 79

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Pro Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 80

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr

20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 81
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 81

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Gln Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 82

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 83

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 84
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 84

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Thr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 85
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 85

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 86

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 87

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr His Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 88
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 88

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 89

<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 89

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 90

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 91
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 91

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 92
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 92

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 93
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 93

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 94
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 94

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 95
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 95

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 96

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 97
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 97

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 98

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 99
<211> 117
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 99

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 100
<211> 117
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 100

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 101
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 101

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 102
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 102

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 103
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 103

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 104

<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 104

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 105
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 105

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 106
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 106

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 107
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 107

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 108

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 109
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 109

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 110
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Arg Ser Asn
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 112

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Asp Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Ile Trp Ala Ser Asn Gly Ser Gly Val Leu Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 113
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 113

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

His Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 114

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 115

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 116

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 117

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 118

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 119

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 120

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 121
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 121

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 122

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 123

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 124
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 124

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 108
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 125

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 126

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 127
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 127

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 128

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 129

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 130

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 131
<211> 108
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 131

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 132
<211> 123
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 133
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 133

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 134
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 134

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 135
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 135

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 136
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 136

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 137
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 137

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

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

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 138
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 138

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 139
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 139

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 140
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 140

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 141
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 141

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 142
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 142

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 143
<211> 113
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 143

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

Glu Ser Ala Ser Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe

85 90 95
Leu Glu Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 144
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 144

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 145

<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 145

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 146
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 146

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 147
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 147

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 148
<211> 120
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 148

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 149

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 150
<211> 120
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 150

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 151

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 152

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe

```
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 153
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 153

```
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1               5                   10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
```

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 154
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 154

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 120
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 155

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 156

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 108
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 157

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 158

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 159
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 159

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

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

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

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

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

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

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

<210> 160
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 160

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

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

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

```
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 161
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 161

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
```

100 105

<210> 162
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 162

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

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

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

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

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

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

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

<210> 163
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 163

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 164
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 164

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

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

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

<210> 165
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 165

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 166
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 166

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 167

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 168

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

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

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 169

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

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

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 170

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 171
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 171

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 172

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 173

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 174

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 175

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Glu Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 176
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 176

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 177

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Pro Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 178

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 179

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 180

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Thr Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 181

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 Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 182
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 182

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 183
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 183

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 Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 184

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 185
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 185

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

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

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

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

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

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

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

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 186

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 187
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 187

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

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

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

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

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

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

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

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 188

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

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

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

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

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

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

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

<210> 189

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 189

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

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

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

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

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

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

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

<210> 190
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 190

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

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

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 191
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 191

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

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

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

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

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

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

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

<210> 192
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 192

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

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

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

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

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

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

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

<210> 193
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 193

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

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

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

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

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

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

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

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 194

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 195

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

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

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

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

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

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

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

<210> 196
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 196

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 197
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 197

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 198

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 199
<211> 30
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 199

Gln Leu 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
20 25 30

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 200

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 201
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 201

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 202

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

<210> 203
<211> 32
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 203

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 204

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 205

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 206

<211> 30
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 206

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 Val Ser
20 25 30

<210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 207

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 208
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 208

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 209
<211> 32
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 209

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 210

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 210

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 211

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 212

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 213

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 214
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 214

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

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

<210> 215
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 215

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
20 25 30

<210> 216

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 216

Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 217
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 217

Gln Leu 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 Val Ser
20 25 30

<210> 218
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 218

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Arg Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 219
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 219

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

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

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 220

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Glu Val
1 5 10

<210> 221
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 221

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 222

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 222

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val
1 5 10

<210> 223
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 223

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val
1 5 10

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 224

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 225
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 225

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg

1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 226
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 226

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 227

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 228

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val
1 5 10

<210> 229
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 229

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 230
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 230

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 231

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 232

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 232

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 233
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 233

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 234

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 235

Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 236

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 237

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 238

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 22
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 239

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 240
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 240

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 241

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 34
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 242

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Thr
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 243
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 243

Met Ile Trp Pro Ser Asn Ala Ser
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 244

Met Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 245
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 245

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Ala Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys
<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 246

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

<210> 247
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 247

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 248

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 249

Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 250

Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 251

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ala Gly Val
1 5 10

<210> 252
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 252

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Tyr
1 5 10

<210> 253

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 253

Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 254

Met Thr Trp Ser Ser Thr Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 255
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 255

Thr Leu Arg Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 256

Met Thr Trp Ser Ser Asn Pro Ser Gly Val

1 5 10

<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 257

Ile Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 258
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 258

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 259
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 259

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 260
<211> 22
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 260

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 261
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 261

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 262

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 263

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 264

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 265
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 265

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 266
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 266

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 267
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 267

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 268

Met Ile Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 269

Met Thr Trp Pro Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 270

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val
1 5 10

<210> 271
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 271

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 272
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 272

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 273

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 274
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 274

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 275

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 276
<211> 34
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 276

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 277
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 277

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 278
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 278

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr His Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 279
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 279

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Lys Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 280
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 280

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Pro Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 281

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Glu Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 282
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 282

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 283

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Gly Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 284

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 285

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Asn Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 286

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 286

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 287

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 288
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 288

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 289
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 289

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Ser Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 290
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 290

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 291
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 291

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 292
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 292

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 293
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 293

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 294
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 294

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 295
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 295

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Glu
1 5 10 15

<210> 296
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 296

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 297
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 297

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Gln
1 5 10 15

<210> 298
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 298

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 299

Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 301

Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 302

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 303
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 303

Thr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 304
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 304

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 305

Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 306
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 306

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 307

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 308
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 308

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 309

Tyr Tyr His Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 310
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 310

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 311

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 312

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 312

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 313

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 314

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 315

Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 316

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 317

Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser

1 5 10

<210> 318
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 318

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 319
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 319

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 320
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 320

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 321

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 322
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 322

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 323
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 323

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr

20 25 30

Tyr Cys

<210> 324
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 324

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 325
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 325

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 326

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 34
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 327

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 328
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 328

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 329
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 329

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 330
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 330

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 331
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 331

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 332
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 332

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 333
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 333

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 334

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 335
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 335

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 336

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 337
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 337

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 338
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 338

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 339
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 339

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 340

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 341
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 341

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 342
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 342

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 343
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 343

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 344
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 344

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 345
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 345

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 346

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 347

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 348

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 349
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 349

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr

1 5 10

<210> 350
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 350

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 351
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 351

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 352

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 353
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 353

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 354
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 354

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 355
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 355

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 356

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 356

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 357
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 357

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 358

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 359

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser

1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 360

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 361
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 361

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 362
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 362

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 363
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 363

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 364
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 364

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 365

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 366

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

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 366

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 367
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 367

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 368

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 369
<211> 14
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 369

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 370

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 371

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 372

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 373
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 373

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 374
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 374

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 375
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 375

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr

20 25 30

Tyr Cys

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 376

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 377
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 377

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 378
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 378

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 379
<211> 34
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 379

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 380
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 380

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 381
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 381

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 382
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 382

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 383
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 383

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 384

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 385
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 385

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 386
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 386

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 387
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 388
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 388

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 389
<211> 30
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 389

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

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

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 390

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 391
<211> 14
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 391

Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 392

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 393
<211> 32
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 393

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 394

Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 395
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 395

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 396
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

<210> 397
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 397

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 398
<211> 17
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 398

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 399
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 399

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 400
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 400

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

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

<210> 401
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 401

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 402

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 403
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 403

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 404
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 404

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

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

<210> 405
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 405

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 406
<211> 17

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 406

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 407
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 407

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 408
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 408

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

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

<210> 409
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 409

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 410
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 410

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 411
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 411

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 412
<211> 30

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 412

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

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

<210> 413
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 413

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 414

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 415
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 415

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 416
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 416

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

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

<210> 417
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 417

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 418
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 418

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 419
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 419

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 420
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 420

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

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

<210> 421
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 421

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 422
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 422

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 423
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 423

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 424
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 424

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

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

<210> 425
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 425

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 426
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 426

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 427
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 427

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 428
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 428

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

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

<210> 429
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 429

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 430
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 430

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 431
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 431

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 432
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 432

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

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

<210> 433
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 433

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 434
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 434

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 435
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 435

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 436
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 436

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys
20

<210> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 437

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 438
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 438

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 439

Asp Ala Asn Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 440
<211> 32
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 440

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser
1 5 10 15

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 441

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 442
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 442

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
1 5 10

<210> 443
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 443

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 444
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 444

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 445
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 446
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 446

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 447
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 447

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 448
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 448

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 449
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 449

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 450
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 450

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 451
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 451

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 452
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 452

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 453
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 453

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 454
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 454

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 455
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 455

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 456
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 456

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 457
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 457

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 458
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 458

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 459
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 459

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

Glu Asp Arg Thr Ile Thr Cys
20

<210> 460
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 460

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 461
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 461

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 462
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 462

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 463

<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 463

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 464
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 464

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 465
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 465

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 466
<211> 30
<212> PRT

<213> Chuột nâu

<400> 466

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

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

<210> 467
<211> 17
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 467

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 468
<211> 32
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 468

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 469
<211> 14
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 469

Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 470
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 470

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

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

<210> 471
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 471

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 472
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 472

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ile Phe Thr

20 25 30

<210> 473
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 473

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 474
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 474

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

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

<210> 475
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 475

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 476
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 476

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

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

<210> 477
<211> 17
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 477

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 478
<211> 30
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 478

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

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

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 479

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 480
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 480

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 481
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 481

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 482
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 482

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 483
<211> 17
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 483

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 484
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 484

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 485
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 485

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 486
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 486

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 487
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 487

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 488
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 488

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 489
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 489

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 490
<211> 23
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 490

Asp Ile Val Met Thr Gln Gly Ala Leu Pro Asn Pro Val Pro Ser Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Thr Cys

20

<210> 491
<211> 16
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 491

Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 492
<211> 15
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 492

Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 493
<211> 7
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 493

Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

<210> 494
<211> 32
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 494

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 495

<211> 9
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 495

Gln Gln Phe Leu Glu Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 496
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 496

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 497
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 497

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 498
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 498

Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 499
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 499

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 500

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 501
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 501

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 502

<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 502

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 503
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 503

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 504
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 504

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 505
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 505

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 506
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 506

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 507
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 507

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 508

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 509
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 509

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 510
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 510

Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 511
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 511

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 512
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 512

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 513
<211> 30
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 513

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 514
<211> 5
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 514

Asp Ser Val Met Asn
1 5

<210> 515
<211> 14
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 515

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 516

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 517
<211> 32
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 517

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 518
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 518

Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 519
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 519

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 520
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 520

Trp Val Gln Gln Glu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 521
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 521

Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 522
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 522

Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 523
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 523

Trp Val Gln Gln Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 524
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 524

Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 525
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 525

Trp Val Gln Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 526

Asp Ser Val Met Glu
1 5

<210> 527
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 527

Asp Ser Val Met Pro
1 5

<210> 528
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 528

Asp Ser Val Met Gln
1 5

<210> 529
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 529

Asp Ser Val Met Ser
1 5

<210> 530
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 530

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Glu

20 25 30

<210> 531
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 531

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 532
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 532

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Pro
20 25 30

<210> 533
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 533

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 534
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 534

Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 535
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 535

Thr Thr Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 536

Thr Lys Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 537

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Gly Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 538
<211> 14
<212> PRT
<213> Tổng hợp

<400> 538

Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 539
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 539

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 540
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 540

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ser Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Tyr

1 5 10 15

Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 541

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 542
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 542

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 543
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 543

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 544
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 544

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 545
<211> 33
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 545

Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met
1 5 10 15

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
20 25 30

Thr

<210> 546
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 546

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 547
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 547

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 548
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 548

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 549

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 550
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 550

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 551
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 551

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 552
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 552

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 553

<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 553

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 554
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 554

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 555
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 555

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 556
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 556

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 557
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 557

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 558
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 558

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 559
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 559

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 560
<211> 33
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 560

Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met
1 5 10 15

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
20 25 30

Arg

<210> 561
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 561

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 562
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 562

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 563
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 563

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 564

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 565
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 565

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 566
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 566

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 567
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 567

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 568

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 569
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 569

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 570
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 570

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 571

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 572
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 572

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 573
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 573

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 574
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 574

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 575

<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 575

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 576
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 576

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 577
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 577

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 578
<211> 14
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 578

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 579
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 579

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 580
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 580

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 581
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 581

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 582
<211> 23
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 582

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
20

<210> 583
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 583

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 584
<211> 15
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 584

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 585
<211> 7
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 585

Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 586
<211> 32
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 586

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 587

Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 588
<211> 11
<212> PRT
<213> Chuột nâu

<400> 588

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 589
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 589

Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp

1 5 10

<210> 590
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 590

Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 591
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 591

Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 592

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 593
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 593

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Glu
1 5 10 15

<210> 594
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 594

Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 595
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 595

Glu Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 596
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 596

His Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 597
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 597

Lys Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 598
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 598

Pro Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 599
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 599

Gln Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 600
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 600

Ser Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 601

Val Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 602
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 602

Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 603
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 603

Met Gln Glu Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 604
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 604

Met Gln Ser Thr Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 605

Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr
1 5

<210> 606
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 606

Met Gln Ser Gln Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 607
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 607

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Ile Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 608

<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 608

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 609
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 609

Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 610
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 610

Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 611
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 611

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 612
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 612

Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 613
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 613

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
1 5 10

<210> 614
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 614

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 615
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 615

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 616
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 616

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 617
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 617

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 618
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 618

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 619
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 619

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 620
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 620

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 621
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 621

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 622
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 622

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 623
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 623

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 624
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 624

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 625
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 625

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 626
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 626

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
20

<210> 627
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 627

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 628

<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 628

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 629
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 629

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 630
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 630

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 631
<211> 15
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 631

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 632
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 632

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 633
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 633

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 634
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 634

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 635
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 635

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 636
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 636

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 637
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 637

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 638
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 638

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 639
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 639

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 640
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 640

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 641
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 641

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 642
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 642

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 643

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 644
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 644

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 645
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 645

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 646
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 646

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 647
<211> 188
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 647

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys

1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 648
<211> 165
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 648

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 649
<211> 165
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 649

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 650
<211> 188
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 650

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 651
<211> 165
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 651

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 652
<211> 492
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 652

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 653
<211> 492
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 653

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

```
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
            420                 425                 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
        435                 440                 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
    450                 455                 460
```

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 654
<211> 492
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 654

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser

340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 655
<211> 495
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 655

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr
325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 656
<211> 495
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 656

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr
325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 657
<211> 495
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 657

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr
                325                 330                 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
            340                 345                 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
        355                 360                 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
    370                 375                 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 658
<211> 492
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 658

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

485 490

<210> 659
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<220>
<221> Biến thể
<222> (42)..(42)
<223> X = His hoặc Pro

<220>
<221> Biến thể
<222> (76)..(76)
<223> X = Ser hoặc Leu

<220>
<221> Biến thể
<222> (80)..(80)
<223> X = Phe hoặc Ile

<220>
<221> Biến thể
<222> (83)..(83)
<223> X = Lys hoặc Arg

<220>
<221> Biến thể
<222> (85)..(85)
<223> X = Ser hoặc Thr

<220>
<221> Biến thể
<222> (108)..(108)
<223> X = Leu hoặc Met

<400> 659

Gln Leu 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 Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Xaa Lys Asn Gln Xaa
65 70 75 80

Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Xaa Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 660
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 660

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 661
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 661

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 662
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 662

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 663
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 663

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 664
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<220>
<221> Biến thể
<222> (31)..(31)
<223> X = Arg hoặc Gly

<220>
<221> Biến thể
<222> (32)..(32)

<223> X = Tyr hoặc Ser
<220>
<221> Biến thể
<222> (54)..(54)
<223> X = Ser hoặc Glu hoặc Gln

<220>
<221> Biến thể
<222> (77)..(77)
<223> X = Asn hoặc Thr

<220>
<221> Biến thể
<222> (97)..(97)
<223> X = Met hoặc Leu

<220>
<221> Biến thể
<222> (102)..(102)
<223> X = Asn hoặc Gln hoặc Glu

<400> 664

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Xaa Xaa
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Xaa Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Xaa Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Xaa Thr Trp Ser Ser Xaa Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 665
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<220>
<221> Biến thể
<222> (1)..(1)
<223> X= Glu hoặc Gln

<220>
<221> Biến thể
<222> (17)..(17)
<223> X= Thr hoặc Ser

<220>
<221> Biến thể
<222> (20)..(20)
<223> X= Ile hoặc Val

<220>
<221> Biến thể
<222> (29)..(29)
<223> X= Phe hoặc Leu

<220>
<221> Biến thể
<222> (38)..(38)
<223> X= Gln hoặc Arg

<220>
<221> Biến thể
<222> (40)..(40)
<223> X=Glu hoặc Gly hoặc His hoặc Ala

<220>
<221> Biến thể
<222> (62)..(62)
<223> X=Glu hoặc Gln

<220>
<221> Biến thể
<222> (70)..(70)
<223> X=Ile hoặc Met

<220>
<221> Biến thể
<222> (100)..(100)
<223> X=Lys hoặc Gly hoặc Thr

<220>
<221> Biến thể
<222> (102)..(102)
<223> X=Asn hoặc Gln

<400> 665

Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Xaa Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Xaa Tyr Xaa Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 666
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<220>
<221> Biến thể
<222> (24)..(24)
<223> X = Lys hoặc Gly hoặc Gln

<220>
<221> Biến thể
<222> (53)..(53)
<223> X = Asn hoặc Gln

<220>
<221> Biến thể
<222> (54)..(54)
<223> X = Arg hoặc Asp

<220>
<221> Biến thể
<222> (89)..(89)
<223> X = Met hoặc Ala

<400> 666

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 Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Xaa Xaa Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 667

<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 667
cagctgcagc tgcaggaatc cggccctggc ctggtcaagc cctccgagac actgagcctg
60

acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccagctcct actactggtc ctggatccgg
120

cagcaccccg gcaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctccaccaac
180

tacaacccca gcctgaagtc cagagtgacc atctccgtgg acacctccaa gaaccagttc
240

tccctgaagc tgtcctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgccagagtg
300

ggcggagctg gcggctggcc tctggatgtg tggggccagg gcaccaccgt caccgtgtcc
360

tca
363

<210> 668
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 668
cagctgcagc tgcaggaatc cggccctggc ctggtcaagc cctccgagac actgagcctg
60

acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccagctcct actactggtc ctggatccgg
120

cagcctcccg gcaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctccaccaac
180

tacaacccca gcctgaagtc cagagtgacc atctccgtgg acaccctgaa gaaccagatc
240

tccctgcggc tgacctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgccagagtg
300

ggcggagctg gcggctggcc tatggatgtg tggggccagg gcaccaccgt caccgtgtcc
360

tca
363

<210> 669
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 669
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg
60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag
120

aagcccggca gccccccag atacctgctg tactactact ccgactccca caagggccag
180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc
240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc
300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 670
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 670
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg
60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag
120

aagcccggca gccccccag atacctgctg tactactact ccgactccca caagggccag
180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccac ctccggcatc
240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc
300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 671
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 671
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg
60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag
120

aagcccggca gccccccag atacctgctg tactactacg aggactccca caagggccag
180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc
240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc
300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 672
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 672

caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg
60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag
120

aagcccggca gccccccccag atacctgctg tactactacc aggactccca caagggccag
180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc
240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc
300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 673
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 673
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccacccccg ctacttactg tattactact cggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccaa ttcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 674
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 674
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactact cggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccaa ttcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 675
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 675
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacg aggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 676

<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 676
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacg aggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 677
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 677
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacc aggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 678
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 678
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg
60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa
120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacc aggattccca taaaggacag
180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc
240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca
300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t
351

<210> 679
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 679
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggag
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 680
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 680
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagggc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 681
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 681
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagcac
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 682
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 682
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagcag
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 683
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 683
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccggc
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 684
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 684
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccacc
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 685
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 685
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 686
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 686
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccctaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 687
<211> 360
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 687
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgcttc cgtgaaggtg
60

tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gactccgtga tgaactgggt gcgacaggcc
120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg
180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accgccgaca cctccaccga caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag
300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctca
360

<210> 688
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 688
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc
60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc
120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc
180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc
240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga
300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt
324

<210> 689
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 689
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc
60

atcacatgcg gcgcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc
120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc
180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc
240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga
300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt
324

<210> 690
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 690
gacatccaga tgacccaatc cccttcctca ttgtccgctt cggtcggcga ccgcgtgact
60

atcacttgcc aggcatcaca aaacgtggat tcggatgtgg attggtacca gcagaagccc
120

ggaaaggccc cgaaactgct gatctacaag gcgtccaacc ggtacactgg cgtcccgtcg
180

agattcagcg gaagcgggtc gggaaccgac tttaccttca ctatcagctc actccagcca
240

gaggacattg ccacctatta ctgtatgcag agcaataccc acccgcgcac cttcggagga
300

ggtactaaag tggaaatcaa gcgt
324

<210> 691
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 691
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc
60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc
120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaacg actacaccgg cgtgccctcc
180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc
240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga
300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt
324

<210> 692
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 692
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc
60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc
120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc
180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc
240

gaggacattg ccacctacta ctgtgcgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga
300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt
324

<210> 693
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 693
gacatccaga tgacccaatc cccttcctca ttgtccgctt cggtcggcga ccgcgtgact
60

atcacttgca aagcatcaca aaacgtggat tcggatgtgg attggtacca gcagaagccc
120

ggaaaggccc cgaaactgct gatctacaag gcgtcccagc ggtacactgg cgtcccgtcg
180

agattcagcg gaagcgggtc gggaaccgac tttaccttca ctatcagctc actccagcca
240

gaggacattg ccacctatta ctgtatgcag agcaataccc acccgcgcac cttcggagga
300

ggtactaaag tggaaatcaa gcgt
324

<210> 694
<211> 492
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn.

<400> 694

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
```

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 695
<211> 366
<212> ADN
<213> Người tinh khôn

<400> 695
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagt ctggggcctc agtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acaatggtgg cgtaaccttt
180

gcccagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac
240

atggacctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtct acttctgtgc gagagatatt
300

cgaatgagcg ggtggctggc gccatttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc
360

tcctca
366

<210> 696
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 696

Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 697
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 697

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 698
<211> 17
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 698

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 699
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 699

Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 700
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 700

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 701
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 701

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 702
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 702
caagccgtcc tgactcagcc agccagcctg tccgcgtcac cgggagaatc cgctcgcctg
60

acttgcactc tgccctcaga catcaatgtc ggttcgtaca acatctactg gtaccaacaa
120

aagccggggt cgcctccgcg gtatctgttg tactactact cggatagcca caagggacag
180

ggctcgggag tgccatccag attttccggg tcaaaagatg tgagcacgac ctcgggcatc
240

ctcctcatca gcggacttca gtccgaggac attgcgacct actactgcct cacttggtcg
300

tcacagggaa gcggagtgtt cggaggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 703
<211> 351

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 703
caagccgtcc tgactcagcc agccagcctg tccgcgtcac cgggagaatc cgctcgcctg
60

acttgcactc tgccctcaga catcaatgtc ggttcgtaca acatctactg gtaccaacaa
120

aagccggggt cgcctccgcg gtatctgttg tactactact cggatagcca caagggacag
180

ggctcgggag tgccatccag attttccggg tcaaaagatg tgagcacgac ctcgggcatc
240

ctcctcatca gcggacttca gtccgaggac attgcgacct actactgcct cacttggtcg
300

tcagaaggaa gcggagtgtt cggaggaggc acccagctga ccgtcctagg t
351

<210> 704
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 704

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 705
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 705

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 706
<211> 108

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 706

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 707
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 707

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 708
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 708

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 709
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 709

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 Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 710
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 710

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 711
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 711

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 Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 712
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 712
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatg attacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 713
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 713
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatc gctacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 714
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 714
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatg attacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 715
<211> 324

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 715
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatc gctacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 716
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 716
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagg attacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 717
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 717
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagc gctacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 718
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 718
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagg attacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 719
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 719
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc
60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg
120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagc gctacactgg agtgcctagc
180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca
240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga
300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt
324

<210> 720
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 720

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 721
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 721

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 722
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 722

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 723
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 723

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 724
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 724
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg
60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagggg
120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc
180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac
240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc
300

tataactcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 725
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 725
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg
60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagcac
120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc
180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac
240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc
300

tataactcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 726

<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 726
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg
60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagggg
120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc
180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac
240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc
300

tatcagtcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 727
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 727
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg
60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagcac
120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc
180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac
240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc
300

tatcagtcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 728
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 728

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 729
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 729

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 730
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 730

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 731
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 731

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Leu Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 732
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 732
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg
60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct
120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc
180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac
240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc
300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg
360

tcctca
366

<210> 733
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 733
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg
60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct
120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc
180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac
240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt actactgcgc aagggacatc
300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg
360

tcctca
366

<210> 734
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 734
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg
60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct
120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg taccaccttc
180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac
240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc
300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg
360

tcctca
366

<210> 735
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 735
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg
60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct
120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc
180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac
240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc
300

cgcctgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg
360

tcctca
366

<210> 736
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<220>
<221> Biến thể
<222> (40)..(40)
<223> X = Ala hoặc Pro

<220>
<221> Biến thể

<222> (58)..(58)
<223> X = Val hoặc Thr

<220>
<221> Biến thể
<222> (95)..(95)
<223> X = Phe hoặc Tyr

<220>
<221> Biến thể
<222> (102)..(102)
<223> X = Met hoặc Leu

<400> 736

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Xaa Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Xaa Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Xaa Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 737
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 737

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 738
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 738

Asp Ile Arg Leu Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 739
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 739

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 740
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 740

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

```
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  741
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Được tổng hợp hoàn toàn

<400>  741

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  742
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 742

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 743
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 743
gaagtgcagc tggtgcagtc gggtgcagag gtcaagaaac cgggagcgac cgtgaaaatc
60

agctgcaagg tgtccgggta cactttcacg gactcggtga tgaattgggt ccaacaggga
120

ccggggaagg gattggagtg gatgggatgg attgacccag aatacggccg caccgacgtc
180

gcagaaaagt ttcaaggacg ggtcactatc accgcggaca cctcaaccga tactgcctac
240

atggagctct cctcgctgag aagcgaagat actgccgtgt actactgtgc caggaccggt
300

tacaactcgg gatacggctt cccttattgg ggacagggca ccactgtgac agtgtcctca
360

<210> 744
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 744
gaggtgcagc tggtccagtc aggagcagaa gtcaaaaagc cgggagccac cgtcaagatt
60

tcgtgtaagg tgtcgggcta cactttcact gattccgtca tgaattgggt gcagcaacac
120

ccagggaaag ggttggaatg gatgggatgg atcgaccctg aatacggccg caccgacgtg
180

gcggagaagt ttcaaggaag agtgacgatc actgccgata cctcgaccga caccgcatac
240

atggaactga gctcgctccg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc gaggactggc
300

tacaacagcg gatacggatt cccgtattgg ggccagggta ccactgtgac agtgtcctca
360

<210> 745
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 745

gaggtccagc tggtgcaatc aggagccgaa gtgaaaaagc cgggagcaac cgtcaagatt
60

agctgtaagg tgtcggggta caccttcact gactccgtga tgaactgggt gcagcaaggg
120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggctgg atcgaccctg aatacggcag gactgacgtc
180

gccgagaaat tccagggtag agtgaccatc actgcggata cctcgaccga cactgcgtac
240

atggaactct ccagcttgcg gtcggaagat accgccgtct actactgcgc acgcaccggt
300

tatcagtcgg gctacggatt tccgtactgg ggacaaggaa ctacggtgac agtgtcctca
360

<210> 746
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 746
gaagtccagc tcgtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc cgggagcgac tgtcaagatt
60

tcgtgtaagg tcagcggata taccttcacc gattccgtga tgaactgggt gcagcagcac
120

ccaggcaaag gccttgagtg gatggggtgg atcgacccgg agtacgggag aaccgacgtg
180

gcagagaaat ttcaaggacg ggtcaccatc actgccgaca cttccactga cactgcatac
240

atggaactgt catcgctgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc gaggacgggt
300

taccaaagcg gatacggatt cccttactgg ggccaaggta ccaccgtgac agtgtcctca
360

<210> 747
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 747

Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr
1 5

<210> 748
<211> 30
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 748

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 749
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 749

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 750
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 750

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 751
<211> 32
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 751

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Asp
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 752
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Được tổng hợp hoàn toàn

<400> 752

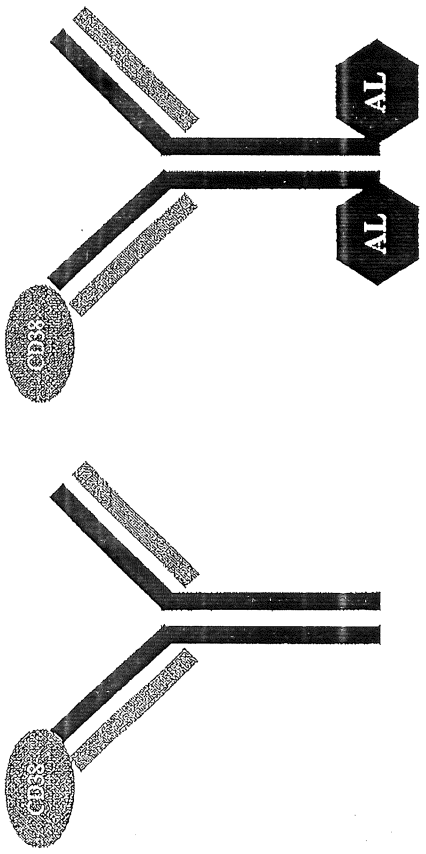
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Asp
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 753
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 753

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10



HÌNH 1

HÌNH 2A

```
SEQ ID NO: 13    QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 16    .V.....................V..G.........P.....................
SEQ ID NO: 17    ........................................................................
SEQ ID NO: 18    ..........................................P.............................
SEQ ID NO: 19    ........................................................................
SEQ ID NO: 20    ........................................................................
SEQ ID NO: 21    ......................K.................................................
SEQ ID NO: 22    .V......................................................................
SEQ ID NO: 23    ........................................................................
SEQ ID NO: 24    ............................V...........................................
SEQ ID NO: 25    ........................................................................
SEQ ID NO: 26    ..................K.....................................................
SEQ ID NO: 27    ........................................................................
SEQ ID NO: 28    ........................................................................
SEQ ID NO: 29    ........................................................................
SEQ ID NO: 30    ........................................................................
SEQ ID NO: 31    ..............................G.........................................
SEQ ID NO: 32    ........................................................................
SEQ ID NO: 33    ........................................................................
SEQ ID NO: 34    ........................................................................
SEQ ID NO: 35    ..........................................P.............................
```

HÌNH 2B

	RVTISVDTLKNQISLRLTSVTAADTAVYYCARVGGAGGWPMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 13	.....
SEQ ID NO: 16	.....S...F..K.S.....
SEQ ID NO: 17	.....S.....
SEQ ID NO: 18	.....
SEQ ID NO: 19	.....S.....
SEQ ID NO: 20	.....S...F..K.S.....
SEQ ID NO: 21	.....
SEQ ID NO: 22	.....
SEQ ID NO: 23	.....R.....
SEQ ID NO: 24	.....
SEQ ID NO: 25	.....R.....
SEQ ID NO: 26	.....
SEQ ID NO: 27	.....LE.....
SEQ ID NO: 28	.....K.....
SEQ ID NO: 29	.....L.....
SEQ ID NO: 30	.....E.....
SEQ ID NO: 31	.....
SEQ ID NO: 32	.....F.....
SEQ ID NO: 33	.....K.....
SEQ ID NO: 34	.....S...F..K.S.....L.....
SEQ ID NO: 35	.....S...F..K.S.....L.....

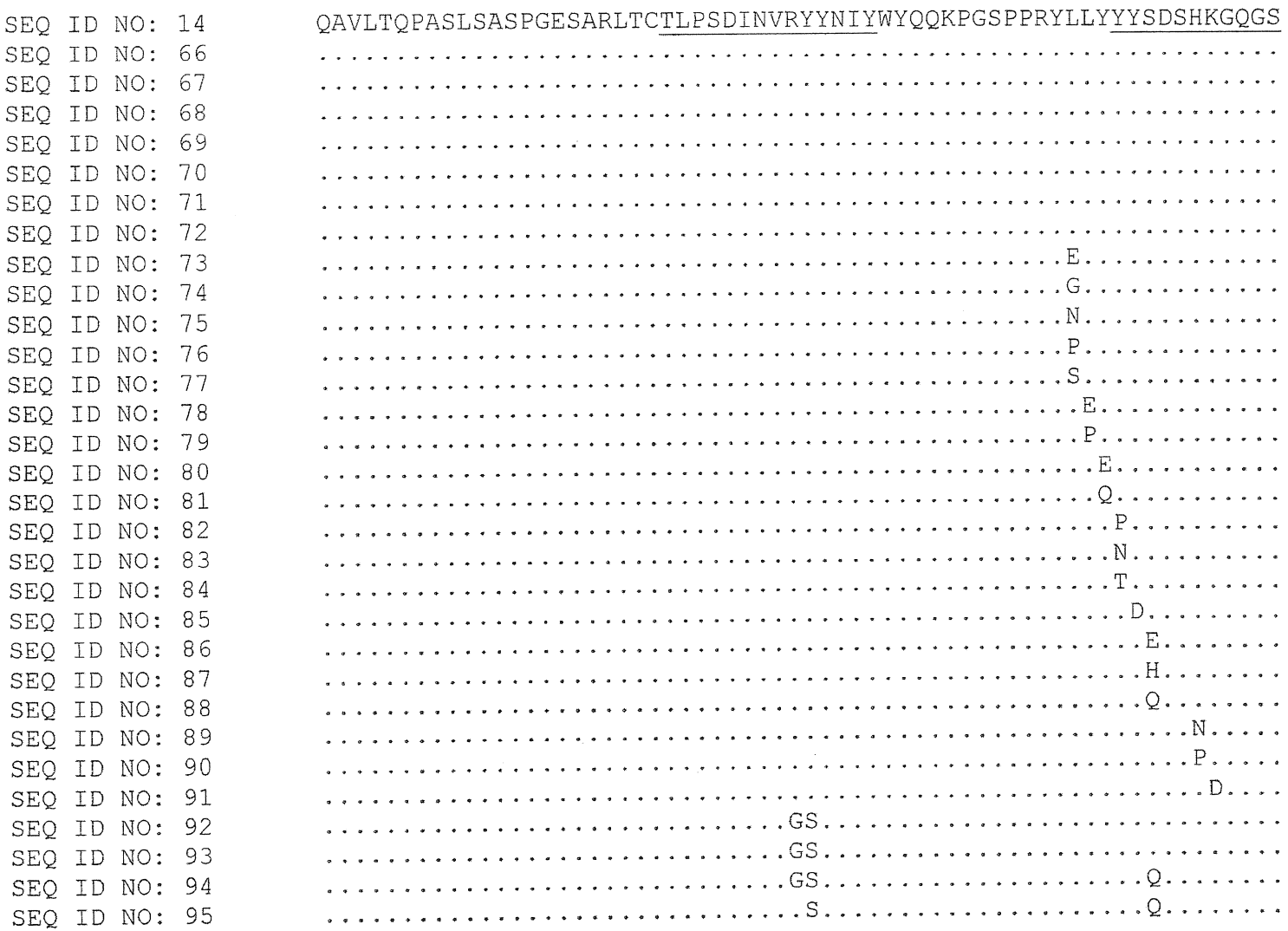
HÌNH 3A

```
SEQ ID NO: 14   QAVLTQPASLSASPGESARLTCTLPSDINVRYYNIYWYQQKPGSPPRYLLYYYSDSHKGQGS
SEQ ID NO: 37   .P.....P.S.....................GS.........................D.....
SEQ ID NO: 38   ..........................................................
SEQ ID NO: 39   ..........................................................
SEQ ID NO: 40   ..................................................R.......
SEQ ID NO: 41   ..............A...........................................
SEQ ID NO: 42   ..................................................R.R.....
SEQ ID NO: 43   ..........................................................
SEQ ID NO: 44   ........................G.................................
SEQ ID NO: 45   ..........................................................
SEQ ID NO: 46   ...................................R......................
SEQ ID NO: 47   ..................................................R.......
SEQ ID NO: 48   ..........................................................
SEQ ID NO: 49   ......................R...................................
SEQ ID NO: 50   ..........................................................
SEQ ID NO: 51   ..........................................................
SEQ ID NO: 52   ..........................................................
SEQ ID NO: 53   .P........................................................
SEQ ID NO: 54   .......P..................................................
SEQ ID NO: 55   .........S................................................
SEQ ID NO: 56   ..............................G...........................
SEQ ID NO: 57   ..............................S...........................
SEQ ID NO: 58   ..................................................D.....
SEQ ID NO: 59   ..........................................................
SEQ ID NO: 60   ..........................................................
SEQ ID NO: 61   ..........................................................
SEQ ID NO: 62   ..........................................................
SEQ ID NO: 63   ..........................................................
SEQ ID NO: 64   ..........................................................
SEQ ID NO: 65   ..........................................................
```

HÌNH 3B

```
SEQ ID NO: 14  GVPSRFSGSKDVSTNSGILLISGLQSEDEADYYCMTWSSNGSGVFGGGTQLTVLG
SEQ ID NO: 37  ..........A.A.T.....................I.P..A.............
SEQ ID NO: 38  ..........................................Q.............
SEQ ID NO: 39  ..............A.......................................
SEQ ID NO: 40  ...............................................--------
SEQ ID NO: 41  ...............................................--------
SEQ ID NO: 42  ...............................................--------
SEQ ID NO: 43  ..........--....................................--------
SEQ ID NO: 44  ...............................................--------
SEQ ID NO: 45  ...............................A...............--------
SEQ ID NO: 46  ...............................................--------
SEQ ID NO: 47  ...............................................--------
SEQ ID NO: 48  ...........................T...................--------
SEQ ID NO: 49  ...............................................--------
SEQ ID NO: 50  ...........................P...................--------
SEQ ID NO: 51  ...........................I...................--------
SEQ ID NO: 52  ...........................L...................--------
SEQ ID NO: 53  ...............................................--------
SEQ ID NO: 54  ...............................................--------
SEQ ID NO: 55  ...............................................--------
SEQ ID NO: 56  ...............................................--------
SEQ ID NO: 57  ...............................................--------
SEQ ID NO: 58  ...............................................--------
SEQ ID NO: 59  ..........A....................................--------
SEQ ID NO: 60  ..........A....................................--------
SEQ ID NO: 61  ..........T....................................--------
SEQ ID NO: 62  ...........................I...................--------
SEQ ID NO: 63  ...........................P...................--------
SEQ ID NO: 64  ...........................A...................--------
SEQ ID NO: 65  ...........................I.T.................--------
```

HÌNH 4A


SEQ ID NO: 14 QAVLTQPASLSASPGESARLTCTLPSDINVRYYNIYWYQQKPGSPPRYLLYYYSDSHKGQGS
SEQ ID NO: 66
SEQ ID NO: 67
SEQ ID NO: 68
SEQ ID NO: 69
SEQ ID NO: 70
SEQ ID NO: 71
SEQ ID NO: 72
SEQ ID NO: 73 E
SEQ ID NO: 74 G
SEQ ID NO: 75 N
SEQ ID NO: 76 P
SEQ ID NO: 77 S
SEQ ID NO: 78 E
SEQ ID NO: 79 P
SEQ ID NO: 80 E
SEQ ID NO: 81 Q
SEQ ID NO: 82 P
SEQ ID NO: 83 N
SEQ ID NO: 84 T
SEQ ID NO: 85 D
SEQ ID NO: 86 E
SEQ ID NO: 87 H
SEQ ID NO: 88 Q
SEQ ID NO: 89 N
SEQ ID NO: 90 P
SEQ ID NO: 91 D
SEQ ID NO: 92 GS
SEQ ID NO: 93 GS
SEQ ID NO: 94 GS Q
SEQ ID NO: 95 S Q

HÌNH 4B

SEQ ID NO: 96 .....GS.....Q.....
SEQ ID NO: 97 .....S.....Q.....
SEQ ID NO: 98 .....GS.....E.....
SEQ ID NO: 99 .....S.....E.....
SEQ ID NO: 100 .....GS.....E.....
SEQ ID NO: 101 .....S.....E.....
SEQ ID NO: 102 .....GS.....Q.....
SEQ ID NO: 103 .....S.....Q.....
SEQ ID NO: 104 .....GS.....Q.....
SEQ ID NO: 105 .....S.....Q.....
SEQ ID NO: 106 .....GS.....E.....
SEQ ID NO: 107 .....S.....E.....
SEQ ID NO: 108 .....GS.....E.....
SEQ ID NO: 109 .....S.....E.....

HÌNH 4C

SEQ ID NO: 14	GVPSRFSGSKDVSTNSGILLISGLQSEDEADYYCMTWSSNGSGVFGGGTQLTVLG
SEQ ID NO: 66	.....I.T...L.....
SEQ ID NO: 67	.....Q.....I.T.....
SEQ ID NO: 68	.....T.....I.T.....
SEQ ID NO: 69	.....G.....I.T.....
SEQ ID NO: 70	.....H.....I.T.....
SEQ ID NO: 71	.....K.....I.T.....
SEQ ID NO: 72	.....P.....I.T.....
SEQ ID NO: 73	.....I.T.....
SEQ ID NO: 74	.....I.T.....
SEQ ID NO: 75	.....I.T.....
SEQ ID NO: 76	.....I.T.....
SEQ ID NO: 77	.....I.T.....
SEQ ID NO: 78	.....I.T.....
SEQ ID NO: 79	.....I.T.....
SEQ ID NO: 80	.....I.T.....
SEQ ID NO: 81	.....I.T.....
SEQ ID NO: 82	.....I.T.....
SEQ ID NO: 83	.....I.T.....
SEQ ID NO: 84	.....I.T.....
SEQ ID NO: 85	.....I.T.....
SEQ ID NO: 86	.....I.T.....
SEQ ID NO: 87	.....I.T.....
SEQ ID NO: 88	.....I.T.....
SEQ ID NO: 89	.....I.T.....
SEQ ID NO: 90	.....I.T.....
SEQ ID NO: 91	.....I.T.....
SEQ ID NO: 92	.....I.T....L.....Q.....
SEQ ID NO: 93	.....I.T...L....E.....
SEQ ID NO: 94	.....I.T....L.....E.....
SEQ ID NO: 95	.....I.T...L....E.....

HÌNH 4D

```
SEQ ID NO: 96    ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 97    ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 98    ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 99    ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 100   ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 101   ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 102   ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 103   ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 104   ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 105   ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 106   ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 107   ..............................I.T...L.....E.....................
SEQ ID NO: 108   ..............................I.T...L.....Q.....................
SEQ ID NO: 109   ..............................I.T...L.....Q.....................
```

CDR1
CDR2
SEQ ID NO: 34 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSSYYWS WIRQHPGKGLEWIG YIYYSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 18 ....P..... .....
SEQ ID NO: 659 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSSYYWS WIRQHPGKGLEWIG YIYYSGSTNYNPSLKS
P
CDR3
SEQ ID NO: 34 RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR VGGAGGWPLDV WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 18 .....L...I..R.T..... .....M.. ....
SEQ ID NO: 659 RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR VGGAGGWPLDV WGQGTTVTVSS
L I R T M

HÌNH 5

CDR1
CDR2
CDR3
SEQ ID NO: 65
SEQ ID NO: 68
SEQ ID NO: 86
SEQ ID NO: 88
SEQ ID NO: 92
SEQ ID NO: 93
SEQ ID NO: 660
SEQ ID NO: 661
SEQ ID NO: 662
SEQ ID NO: 663
SEQ ID NO: 700
SEQ ID NO: 701
SEQ ID NO: 664
QAVLTQPASLSASPGESARLTC
TLPSDINVRYYNIY
WYQQKPGSPPRYLLY
YYSDSHKGQGS
GVPSRFSGSKDVSTNSGILLISGLQSEDIATYYC
MTWSSNGSGV
FGGGTQLTVLG

HÌNH 6

HÌNH 7A

```
SEQ ID NO: 114    EVQLQQSGPEVGRPGSSVKISCKASGYTFTDYIMHWVKQSPGQGLEWIGWIDPEYGRTDYAEKFKK
SEQ ID NO: 115    ....V...A..KK..AT......V.............Q.A..K....M.................QG
SEQ ID NO: 116    ....V...A..KK..AT......V.............Q.A..K....M.................QG
SEQ ID NO: 117    Q...V...A..KK..A...V..................R.A.......M.............Q.LQG
SEQ ID NO: 118    Q...V...A..KK..A...V..................R.A.......M.............Q.LQG
SEQ ID NO: 119    Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 120    Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 121    Q...V...A..KK..A...V...V..............R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 122    Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 123    QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 124    QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD

SEQ ID NO: 114    KATLTADTSSSTAYIQLSSLASEDTATYFCARSAHTTGFGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 115    RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..T.......................
SEQ ID NO: 116    RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..........................
SEQ ID NO: 117    RV.M.T...T....ME.R..R.D...V.Y..........................
SEQ ID NO: 118    RV.M.....T....ME.R..R.D...V.Y..........................
SEQ ID NO: 119    RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y..T.......................
SEQ ID NO: 120    RV.M.....TD...ME....R.....V.Y..T.......................
SEQ ID NO: 121    RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y..T.......................
SEQ ID NO: 122    RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y..........................
SEQ ID NO: 123    RV.I.R.R.M....ME....R.....M.Y..........................
SEQ ID NO: 124    RV.I...R.M....ME....R.....M.Y..........................
```

HÌNH 7B

```
SEQ ID NO: 132   EVQLQQSGPEVGRPGSSVKISCKASGYIFTDYIMHWVKQSPGQGLEWIGWIDPEYGSTDYAEKFKK
SEQ ID NO: 133   ....V...A..KK..AT......V...T.........Q.A..K....M..............QG
SEQ ID NO: 134   ....V...A..KK..AT......V.............Q.A..K....M..............QG
SEQ ID NO: 135   ....V...A..KK..AT......V...T.........Q.A..K....M..............QG
SEQ ID NO: 136   Q...V...A..KK..A...V.......T.........R.A.......M............Q.LQG
SEQ ID NO: 137   Q...V...A..KK..A...V.......T.........R.A.......M............Q.LQG
SEQ ID NO: 138   Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M............Q..QG
SEQ ID NO: 139   Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M............Q..QG
SEQ ID NO: 140   Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M............Q..QG
SEQ ID NO: 141   QM..V...A..KKT.....V.......T.........R.A...A...M............Q..QD
SEQ ID NO: 142   QM..V...A..KKT.....V.......T.........R.A...A...M............Q..QD

SEQ ID NO: 132   KATLTADTSSSTAYIQLSSLTSEDTATYFCARVAIITTVASGGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 133   RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 134   RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 135   RV.I.....TD...ME....R.....V.Y...........................
SEQ ID NO: 136   RV.M.T...T....ME.R..R.D...V.Y...........................
SEQ ID NO: 137   RV.M.....T....ME.R..R.D...V.Y...........................
SEQ ID NO: 138   RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 139   RV.M.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 140   RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y...........................
SEQ ID NO: 141   RV.I.R.R.M....ME....R.....M.Y...........................
SEQ ID NO: 142   RV.I...R.M....ME....R.....M.Y...........................
```

HÌNH 7C

```
SEQ ID NO: 148      EVQLQQSGPEVGRPGSSVKISCKASGYTFTDSVMNWVKQSPGQGLEWIGWIDPEYGRTDVAEKFKK
SEQ ID NO: 149      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 150      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 151      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 152      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 153      QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 154      QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 155      ....V...A..KK..AT......V.............Q.A..K....M.................QG
SEQ ID NO: 156      ....V...A..KK..AT......V.............Q.A..K....M.................QG

SEQ ID NO: 148      KATLTADSSSSTAYIYLSGLTSEDTATYFCARTKYNSGYGFPYWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO: 149      RV.M.E.T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 150      RV.M...T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 151      RV.M.E.T.TD...ME..S.R.....V.Y.................TT.....
SEQ ID NO: 152      RV.M...T.TD...ME..S.R.....V.Y.................TT.....
SEQ ID NO: 153      RV.I.R.R.M....ME..S.R.....M.Y.................TT.....
SEQ ID NO: 154      RV.I...R.M....ME..S.R.....M.Y.................TT.....
SEQ ID NO: 155      RV.I...T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 156      RV.I...T.TD...ME..S.R.....V.Y.................TT.....
```

HÌNH 8A

```
SEQ ID NO: 125  DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYSNLAWYQQKPGNSPQLLIYDANSLAD
SEQ ID NO: 126  .........ST.....V.DR...T.....................KA.K.........
SEQ ID NO: 127  ...L.....SF.....V.DR...T.....................KA.K.........
SEQ ID NO: 128  .........S.V...V.DR...T.....................KA.K.........
SEQ ID NO: 129  A..L.....S.....V.DR...T.....................KA.K.........
SEQ ID NO: 130  .........S.....V.DR...T.....................EKA.KS........
SEQ ID NO: 131  E.V.....T..V.P..RA.LS.....................QA.R.........

SEQ ID NO: 125  GVPSRFSASGSGTQFSLKINSLRSEDVASYFCQQYNNYPYTFGAGTKLELKR
SEQ ID NO: 126  .........G.....E.T.T.S..QPD.F.T.Y.....................Q.....I..
SEQ ID NO: 127  .........G.....E.T.T.S..QP..F.T.Y.....................Q.....I..
SEQ ID NO: 128  .........G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y.....................Q.....I..
SEQ ID NO: 129  .........G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y.....................Q.....I..
SEQ ID NO: 130  .........G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y.....................Q.....I..
SEQ ID NO: 131  .I.A....G.....E.T.T.S..Q....F.V.Y.....................Q.....I..
```

HÌNH 8B

```
SEQ ID NO: 143  DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSESLLHSNGKTYLNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRAA
SEQ ID NO: 144  .......TP.SS..TL.QP...S.....................LQ.....P.R.........
SEQ ID NO: 145  .......SP.SL..TP..P...S.....................K.....P.R.........
SEQ ID NO: 146  .......TP.SLS.TP.QP...S.....................K....P.R.........
SEQ ID NO: 147  .V.....SP.SL..TL.QP...S.....................FQ.....RR.........

SEQ ID NO: 143  GVSDRFSGSGSGTDFTLTISGVEAEDVGVYYCQQFLEYPPTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO: 144  ..P.........A.......K..R.....................Q.........
SEQ ID NO: 145  ..P.....................K..R.....................Q.........
SEQ ID NO: 146  ..P.....................K..R.....................Q.........
SEQ ID NO: 147  ..P.....................K..R.....................Q.........
```

HÌNH 8C

```
SEQ ID NO: 157  DIVMTQSPTSISISVGERVTMNCKASQNVDSDVDWYQQKTGQSPKLLIYKASNRYT
SEQ ID NO: 158  ..QL....SFL.A....D....IT.....................P.KA.....
SEQ ID NO: 159  ..Q.....S.V.A....D...IT.....................P.KA.....
SEQ ID NO: 160  A.QL....S.L.A....D...IT.....................P.KA.....
SEQ ID NO: 161  ..Q.....S.L.A....D....IT.....................P.KA.....
SEQ ID NO: 162  E..L.....ATL.L.P....A.LS.....................P..A.R.....
SEQ ID NO: 163  E.........ATL.V.P....A.LS.....................P..A.R.....
SEQ ID NO: 164  E..L....DFQ.VTPK.K...IT.....................PD.........K.....

SEQ ID NO: 157  GVPDRFTGSGSGTDFTFTISNMQAEDLAVYYCMQSNTHPRTFGGGTKLELKR
SEQ ID NO: 158  ...S...S.......E...L....SL.P...F.T.....................V.I..
SEQ ID NO: 159  ...S...S.............L....SL.P...F.T.....................V.I..
SEQ ID NO: 160  ...S...S.............L....SL.P...F.T.....................V.I..
SEQ ID NO: 161  ...S...S.............SL.P...I.T.....................V.I..
SEQ ID NO: 162  .I.A...S.......R....L....SLEP...F.....................V.I..
SEQ ID NO: 163  .I.A...S.......E...L....SL.S...F.....................V.I..
SEQ ID NO: 164  ...S...S.............L...NSLE....A.T.....................V.I..
```

HÌNH 9A

```
SEQ ID NO: 156  EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDSVMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPEYGRTDVAEKFQG
SEQ ID NO: 165  ..............................................E.....................
SEQ ID NO: 166  ..............................................G.....................
SEQ ID NO: 167  ..............................................H.....................
SEQ ID NO: 168  ..............................................Q.....................
SEQ ID NO: 169  ..............................................S.....................
SEQ ID NO: 170  ..............................................V.....................
SEQ ID NO: 171  ..............................................E.....................
SEQ ID NO: 172  ..............................................P.....................
SEQ ID NO: 173  ..............................................Q.....................
SEQ ID NO: 174  ..............................................S.....................
SEQ ID NO: 175  ..............................................................
SEQ ID NO: 176  ..............................................................
SEQ ID NO: 177  ..............................................................
SEQ ID NO: 178  ..............................................................
SEQ ID NO: 179  ..............................................................
SEQ ID NO: 180  ..............................................................
SEQ ID NO: 197  ..............................................................
```

HÌNH 9B

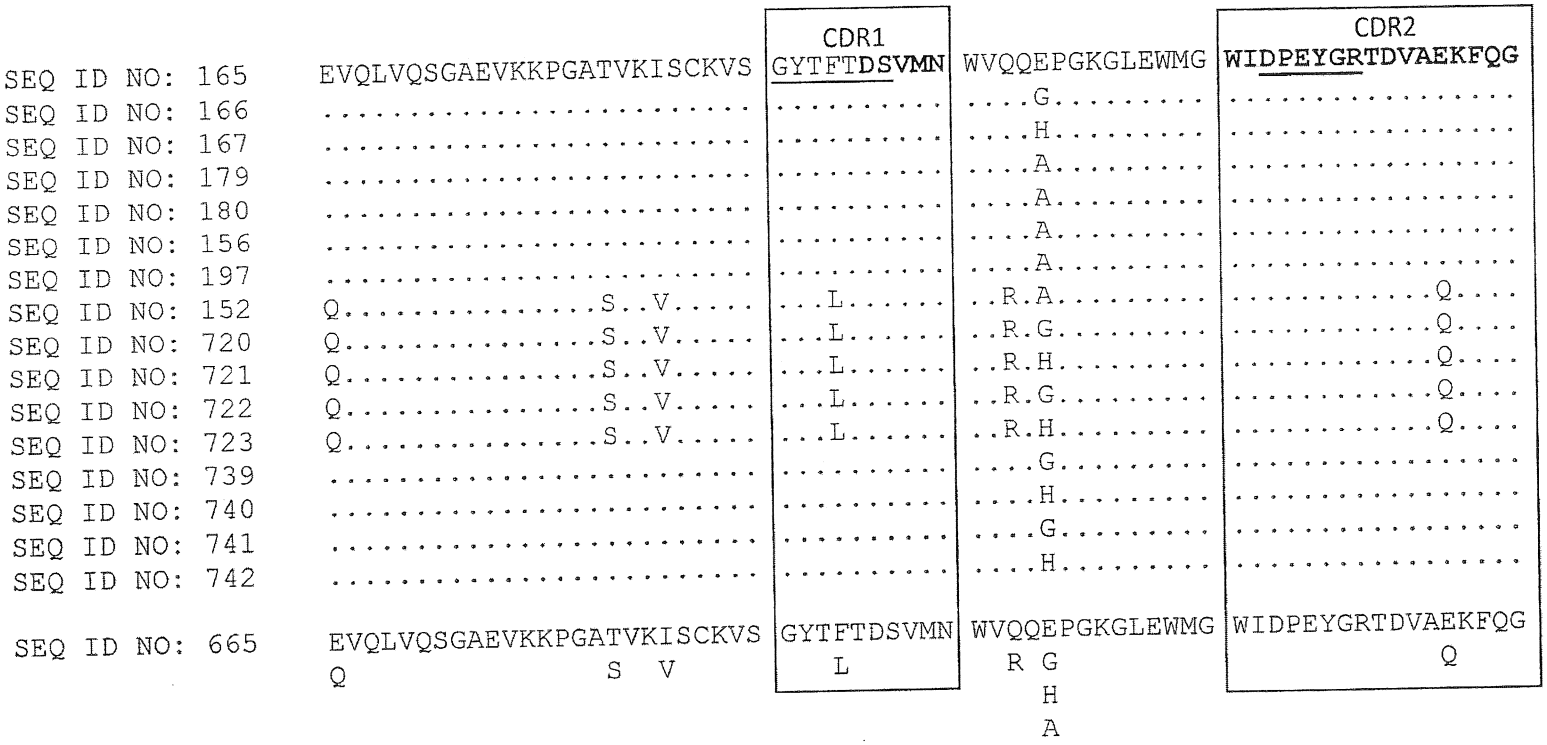
```
SEQ ID NO: 156  RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTKYNSGYGFPYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 165  ..........................................----------
SEQ ID NO: 166  ..........................................----------
SEQ ID NO: 167  ..........................................----------
SEQ ID NO: 168  ..........................................----------
SEQ ID NO: 169  ..........................................----------
SEQ ID NO: 170  ..........................................----------
SEQ ID NO: 171  ..........................................----------
SEQ ID NO: 172  ..........................................----------
SEQ ID NO: 173  ..........................................----------
SEQ ID NO: 174  ..........................E...............----------
SEQ ID NO: 175  ..........................G...............----------
SEQ ID NO: 176  ..........................P...............----------
SEQ ID NO: 177  ..........................T...............----------
SEQ ID NO: 178  ..........................G...............----------
SEQ ID NO: 179  ..........................T...............----------
SEQ ID NO: 180  ..........................Q...............----------
SEQ ID NO: 197  ..........................................----------
```

HÌNH 10A

SEQ ID NO: 161	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDSDVDWYQQKPGKAPKLLIYKASNRYT
SEQ ID NO: 183	.....P.....
SEQ ID NO: 184	.....Q.....
SEQ ID NO: 181	.....E.....
SEQ ID NO: 182	.....G.....
SEQ ID NO: 185	.....D..
SEQ ID NO: 186	.....D.....
SEQ ID NO: 187	.....E.....
SEQ ID NO: 188	.....
SEQ ID NO: 189	.....
SEQ ID NO: 190	.....
SEQ ID NO: 191	.....
SEQ ID NO: 192	.....
SEQ ID NO: 193	.....
SEQ ID NO: 194	.....
SEQ ID NO: 195	.....
SEQ ID NO: 196	.....
SEQ ID NO: 198	.....Q...

HÌNH 10B

SEQ ID NO: 161	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQSNTHPRTFGGGTKVEIKR
SEQ ID NO: 183	.....
SEQ ID NO: 184	.....
SEQ ID NO: 181	.....
SEQ ID NO: 182	.....
SEQ ID NO: 185	.....
SEQ ID NO: 186	.....
SEQ ID NO: 187	.....
SEQ ID NO: 188	.....A.....
SEQ ID NO: 189	.....E.....
SEQ ID NO: 190	.....H.....
SEQ ID NO: 191	.....K.....
SEQ ID NO: 192	.....P.....
SEQ ID NO: 193	.....Q.....
SEQ ID NO: 194	.....S.....
SEQ ID NO: 195	.....V.....
SEQ ID NO: 196	.....D.....
SEQ ID NO: 198	.....


CDR1
CDR2
SEQ ID NO: 165 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS GYTFTDSVMN WVQQEPGKGLEWMG WIDPEYGRTDVAEKFQG
SEQ ID NO: 166
SEQ ID NO: 167
SEQ ID NO: 179
SEQ ID NO: 180
SEQ ID NO: 156
SEQ ID NO: 197
SEQ ID NO: 152
SEQ ID NO: 720
SEQ ID NO: 721
SEQ ID NO: 722
SEQ ID NO: 723
SEQ ID NO: 739
SEQ ID NO: 740
SEQ ID NO: 741
SEQ ID NO: 742
SEQ ID NO: 665 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS GYTFTDSVMN WVQQEPGKGLEWMG WIDPEYGRTDVAEKFQG

HÌNH 11a

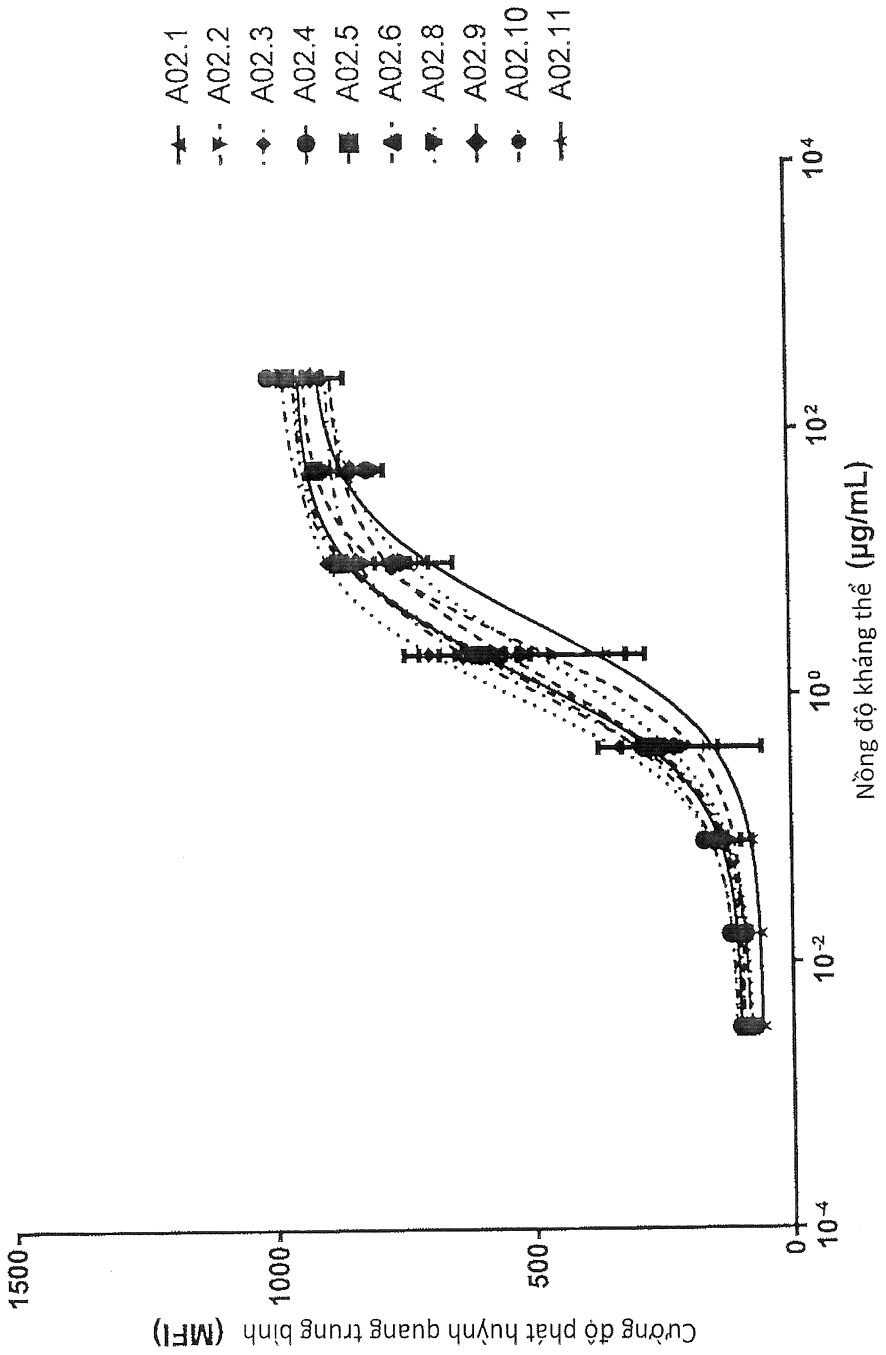
		CDR3	
	RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	**TKYNSGYGFPY**	WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 165	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 166	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 167	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 179	.....	.G.....	.....
SEQ ID NO: 180	.....	.T.....	.....
SEQ ID NO: 156	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 197	.....	...Q.....	.....
SEQ ID NO: 152	...M.....	.....	.....
SEQ ID NO: 720	...M.....	.G.....	.....
SEQ ID NO: 721	...M.....	.G.....	.....
SEQ ID NO: 722	...M.....	.G.Q.....	.....
SEQ ID NO: 723	...M.....	.G.Q.....	.....
SEQ ID NO: 739	.....	.G.....	.....
SEQ ID NO: 740	.....	.G.....	.....
SEQ ID NO: 741	.....	.G.Q.....	.....
SEQ ID NO: 742	.....	.G.Q.....	.....
	RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	TKYNSGYGFPY	WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 665	M	G Q T	

HÌNH 11b

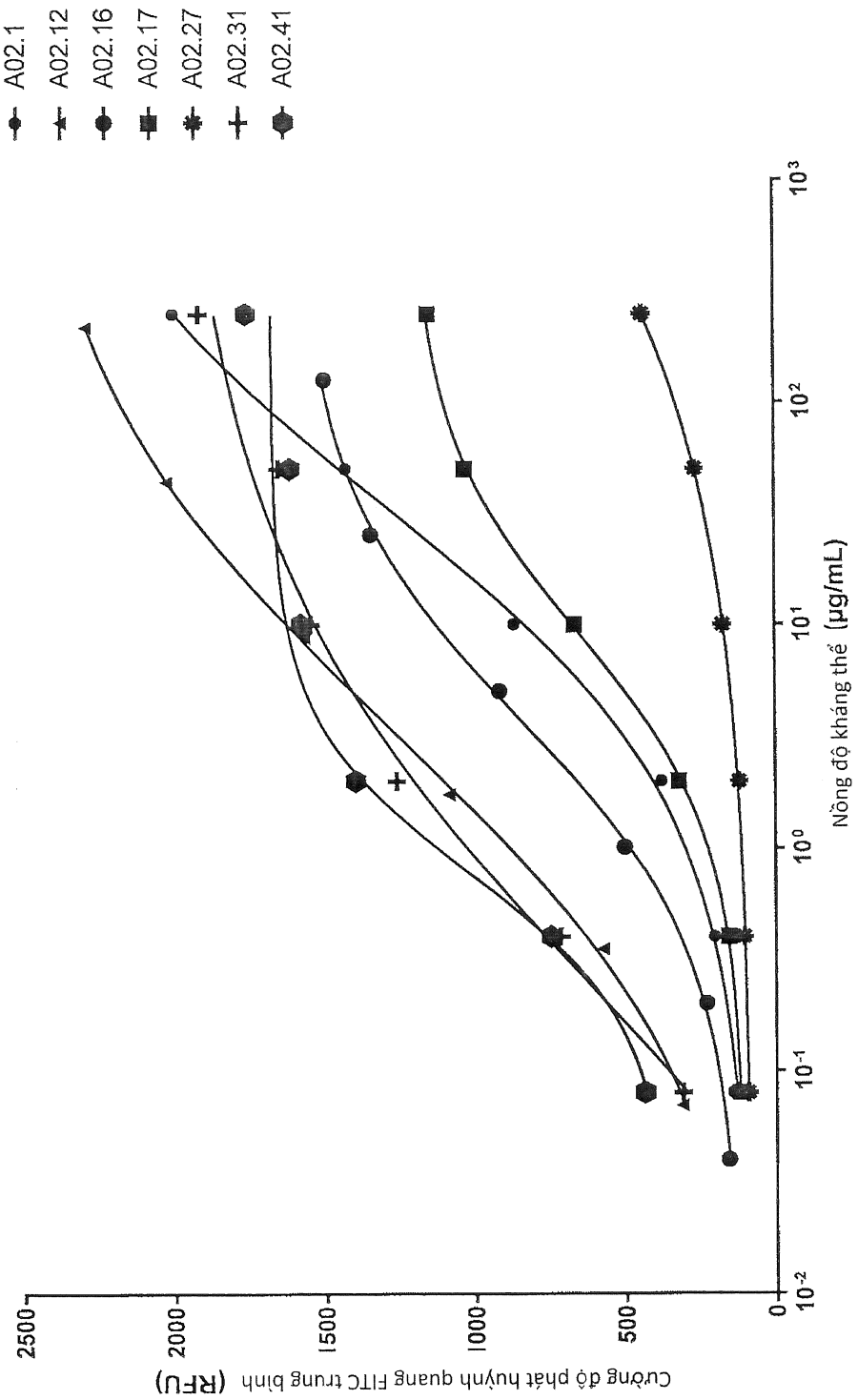
		CDR1		CDR2
SEQ ID NO: 161	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	**KASQNVDSDVD**	WYQQKPGKAPKLLIY	**KASNRYT**
SEQ ID NO: 182	.....	G.....	.....	.....
SEQ ID NO: 184	.....	Q.....	.....	.....
SEQ ID NO: 185	.....	.....	.....	....D..
SEQ ID NO: 188	.....	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 198	.....	.....	.....	...Q...
SEQ ID NO: 704	.....	G.....	.....	....D..
SEQ ID NO: 705	.....	G.....	.....	.....
SEQ ID NO: 706	.....	Q.....	.....	....D..
SEQ ID NO: 707	.....	Q.....	.....	.....
SEQ ID NO: 708	.....	G.....	.....	...QD..
SEQ ID NO: 709	.....	G.....	.....	...Q...
SEQ ID NO: 710	.....	Q.....	.....	...QD..
SEQ ID NO: 711	.....	Q.....	.....	...Q...
SEQ ID NO: 666	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQNVDSDVD G Q	WYQQKPGKAPKLLIY	KASNRYT QD

		CDR3	
SEQ ID NO: 161	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	**MQSNTHPRT**	FGGGTKVEIKR
SEQ ID NO: 182	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 184	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 185	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 188	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 198	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 704	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 705	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 706	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 707	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 708	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 709	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 710	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 711	.....	A.....	.....
SEQ ID NO: 666	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	MQSNTHPRT A	FGGGTKVEIKR

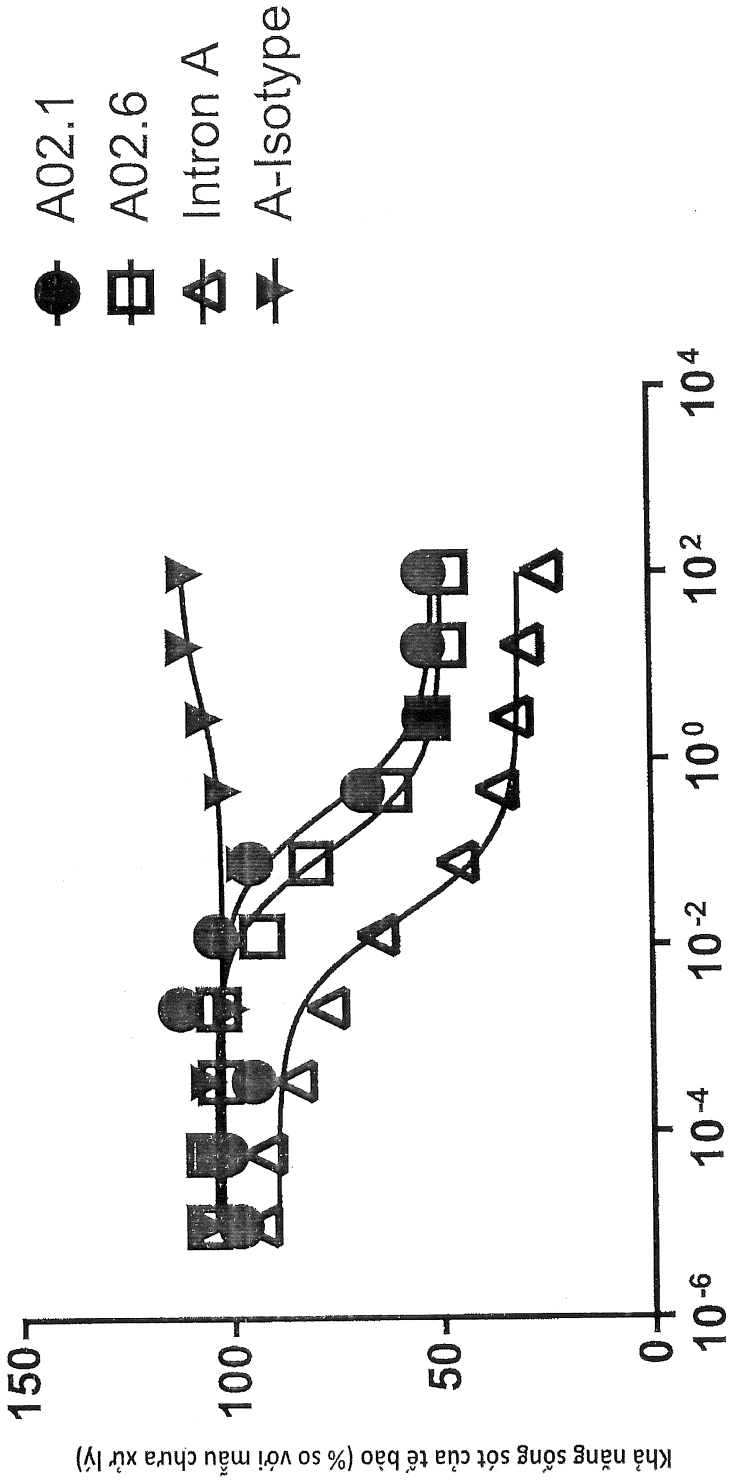
HÌNH 12


A02.1
A02.2
A02.3
A02.4
A02.5
A02.6
A02.8
A02.9
A02.10
A02.11
Cường độ phát huỳnh quang trung bình (MFI)
1500
1000
500
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
Nồng độ kháng thể (µg/mL)

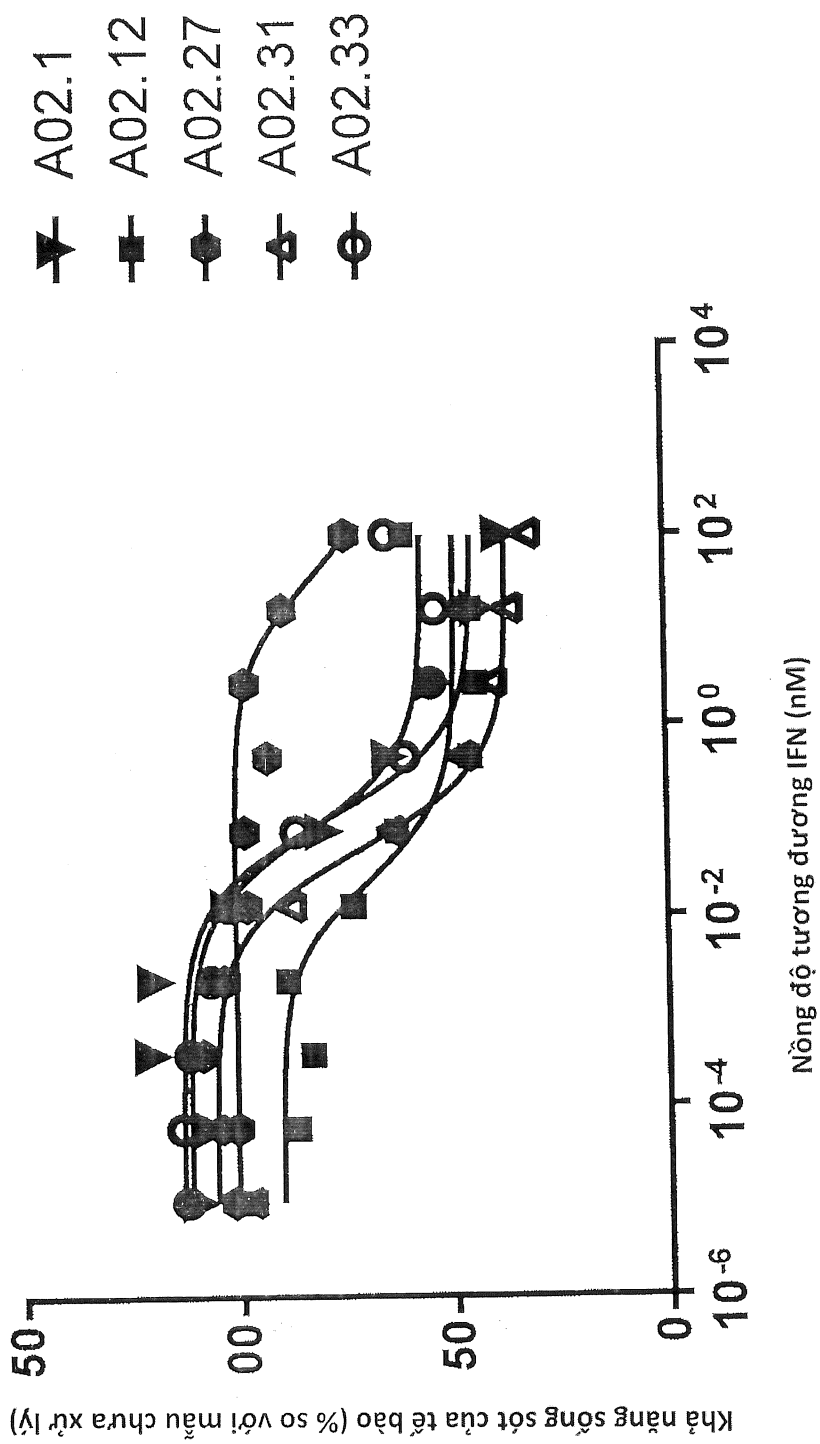
HÌNH 13


A02.1
A02.12
A02.16
A02.17
A02.27
A02.31
A02.41
Cường độ phát huỳnh quang FITC trung bình (RFU)
2500
2000
1500
1000
500
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
Nồng độ kháng thể (µg/mL)

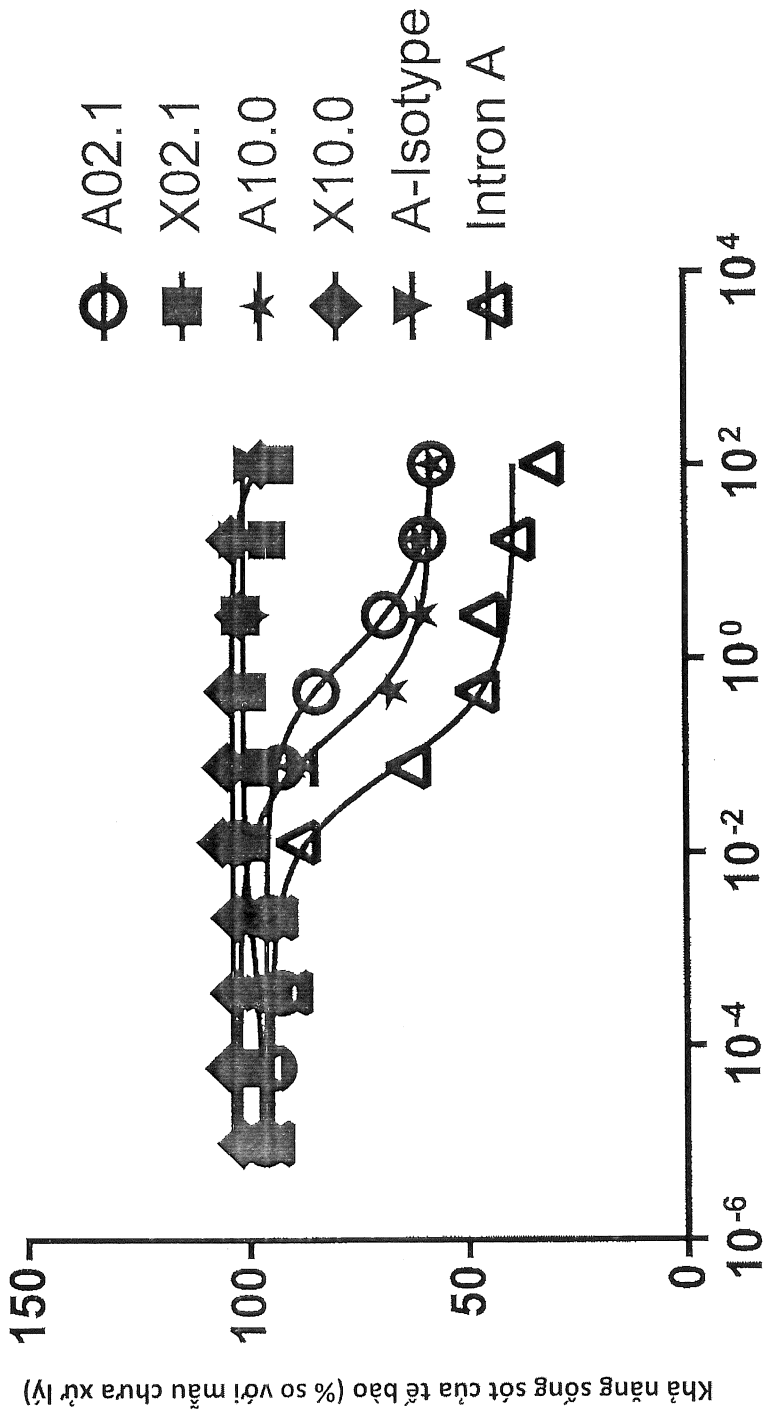
HÌNH 14


A02.1
A02.6
Intron A
A-Isotype
150
100
50
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Khả năng sống sót của tế bào (% so với mẫu chưa xử lý)
Nồng độ tương đương IFN (nM)

HÌNH 15


A02.1
A02.12
A02.27
A02.31
A02.33
Khả năng sống sót của tế bào (% so với mẫu chưa xử lý)
50
00
50
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Nồng độ tương đương IFN (nM)

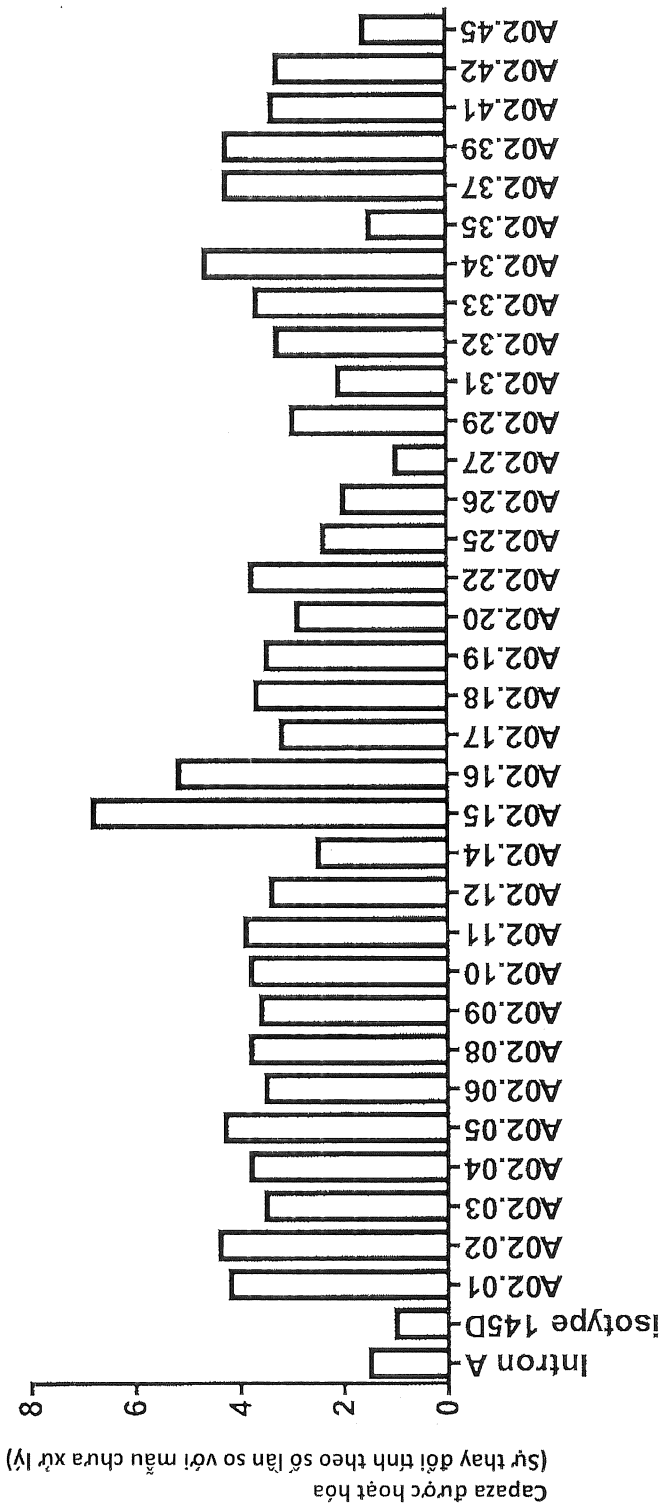
HÌNH 16


A02.1
X02.1
A10.0
X10.0
A-Isotype
Intron A
150
100
50
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
Nồng độ tương đương IFN (nM)
Khả năng sống sót của tế bào (% so với mẫu chưa xử lý)

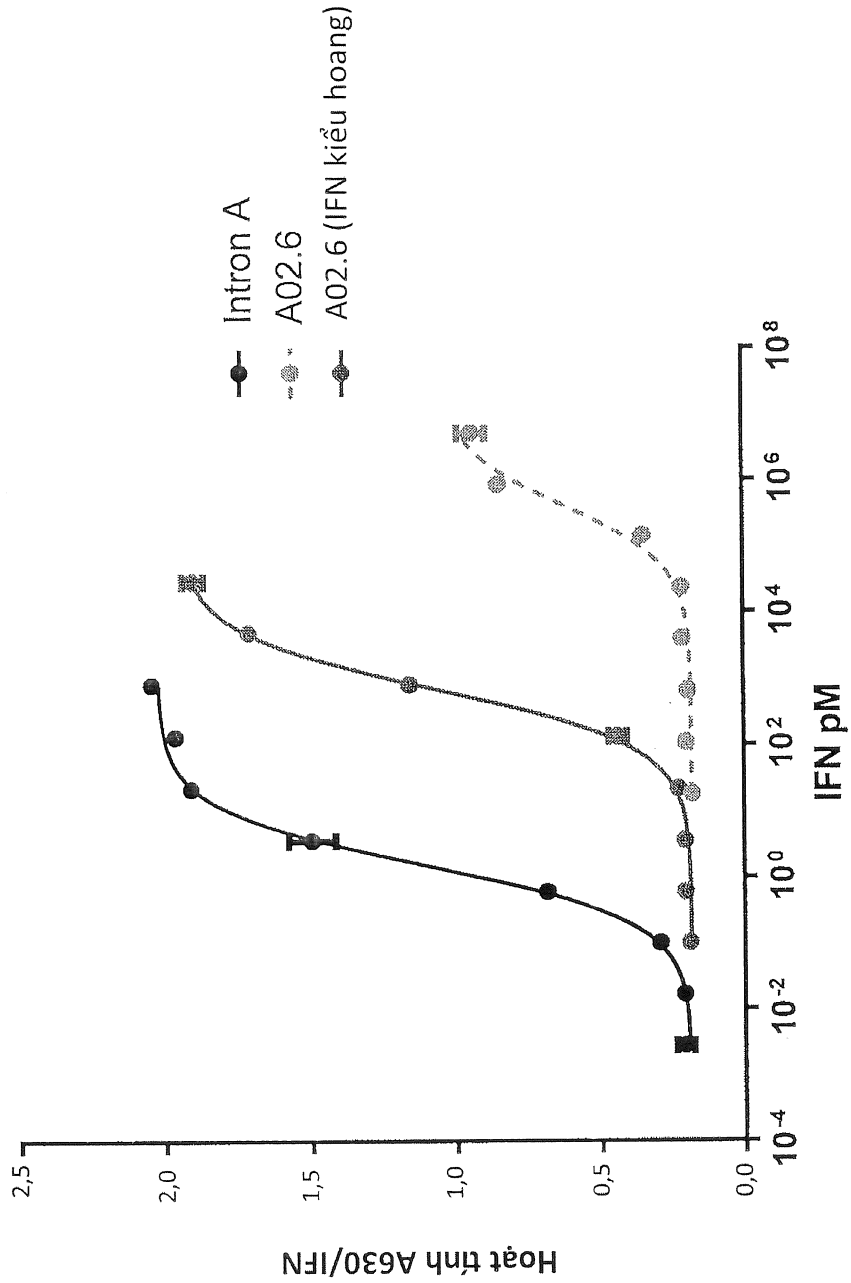
HÌNH 17

Tế bào dương tính với Annexib V
(sự thay đổi tính theo số lần so với mẫu chưa xử lý)
0
1
2
3
4
Chưa xử lý
A-Isotype
A10.0
X10.0
A02.1
X02.1

HÌNH 18


Capaza được hoạt hóa
(Sự thay đổi tính theo số lần so với mẫu chưa xử lý)
0
2
4
6
8
Intron A
Isotype 145D
A02.01
A02.02
A02.03
A02.04
A02.05
A02.06
A02.08
A02.09
A02.10
A02.11
A02.12
A02.14
A02.15
A02.16
A02.17
A02.18
A02.19
A02.20
A02.22
A02.25
A02.26
A02.27
A02.29
A02.31
A02.32
A02.33
A02.34
A02.35
A02.37
A02.39
A02.41
A02.42
A02.45

HÌNH 19

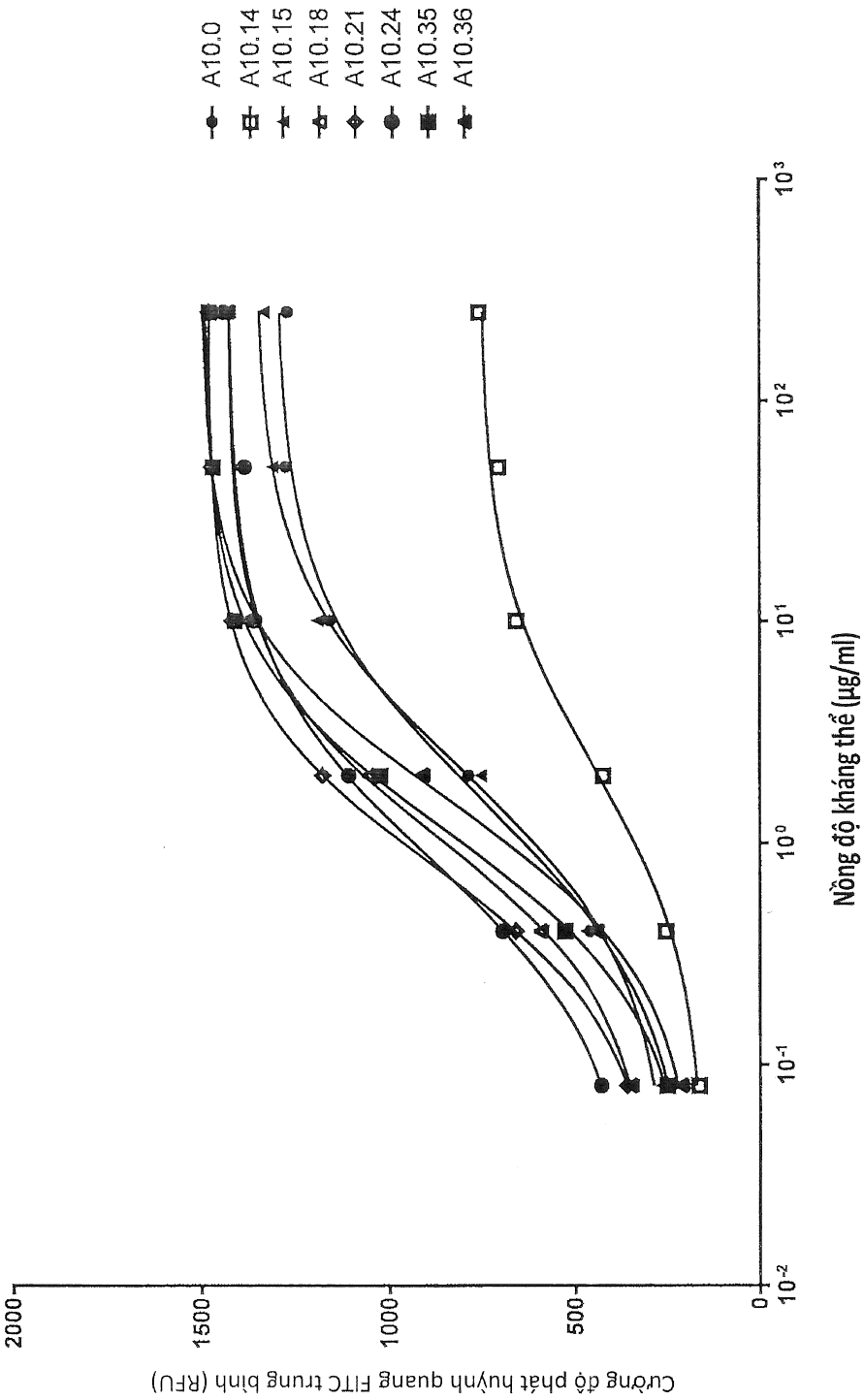


	IFNa2b	A02.6	A02.6 (IFN kiểu hoang)
EC50	1,520	371688	666,8

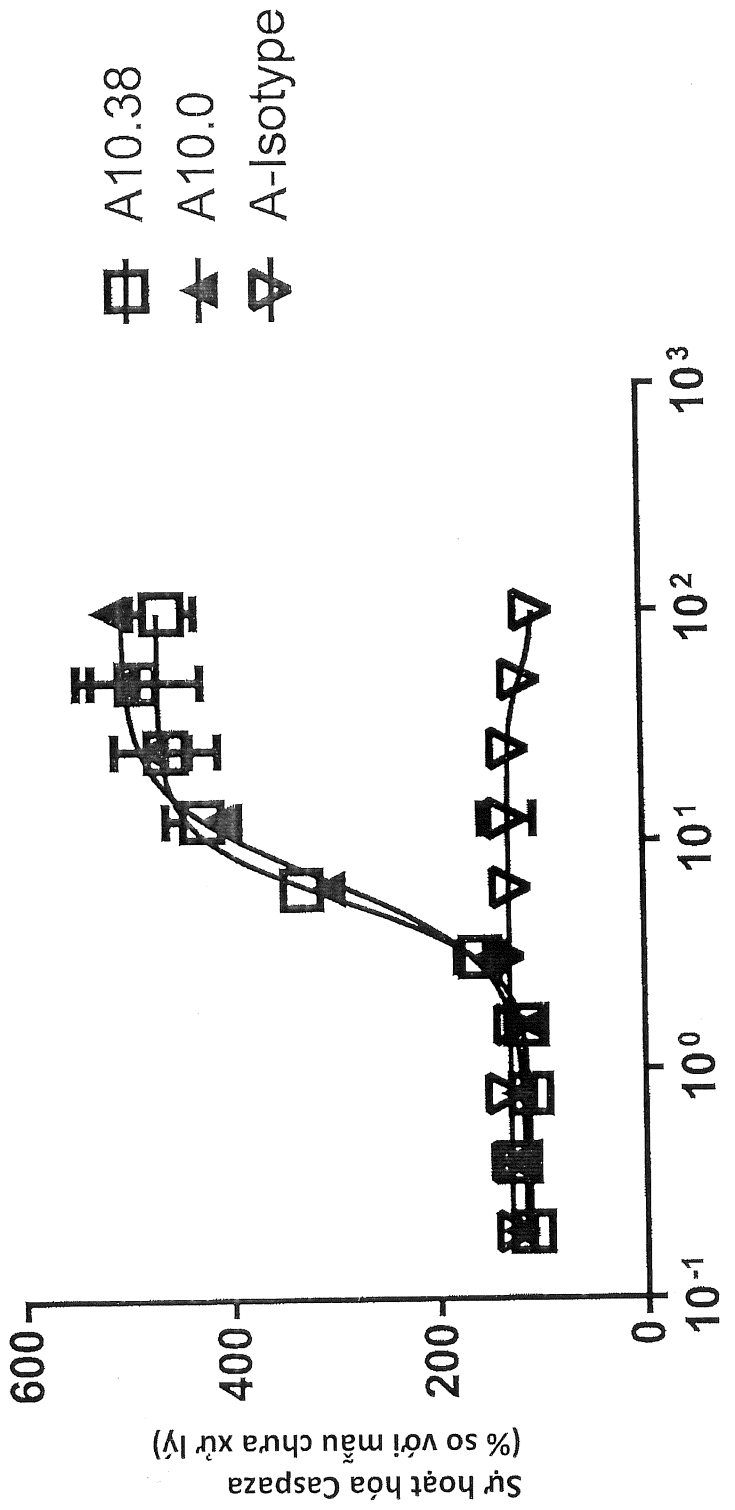
HÌNH 20

Tế bào dương tính Annexin V
(Sự thay đổi tính theo số lần so với mẫu chưa xử lý)
0
1
2
3
4
Chưa xử lý
A-Isotype IgG4
A02.12
A02.112
A10.0
A10.59

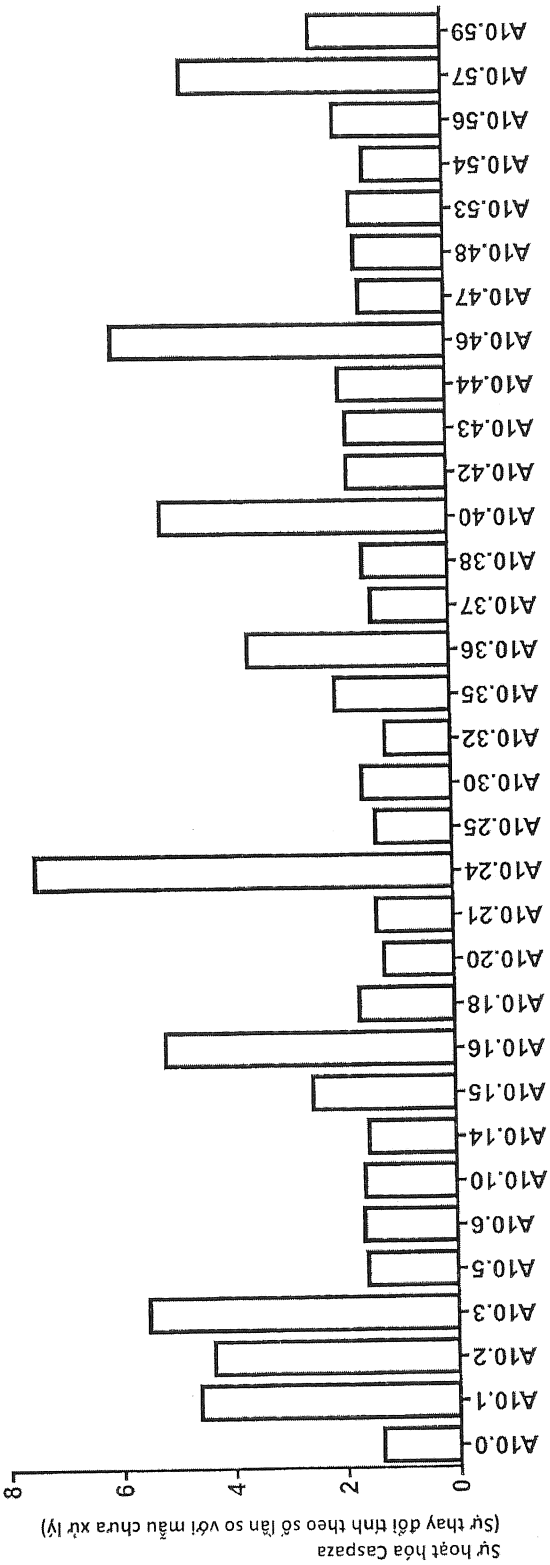
HÌNH 21


A10.0
A10.14
A10.15
A10.18
A10.21
A10.24
A10.35
A10.36
Cường độ phát huỳnh quang FITC trung bình (RFU)
2000
1500
1000
500
0
10-2
10-1
10⁰
10¹
10²
10³
Nồng độ kháng thể (µg/ml)

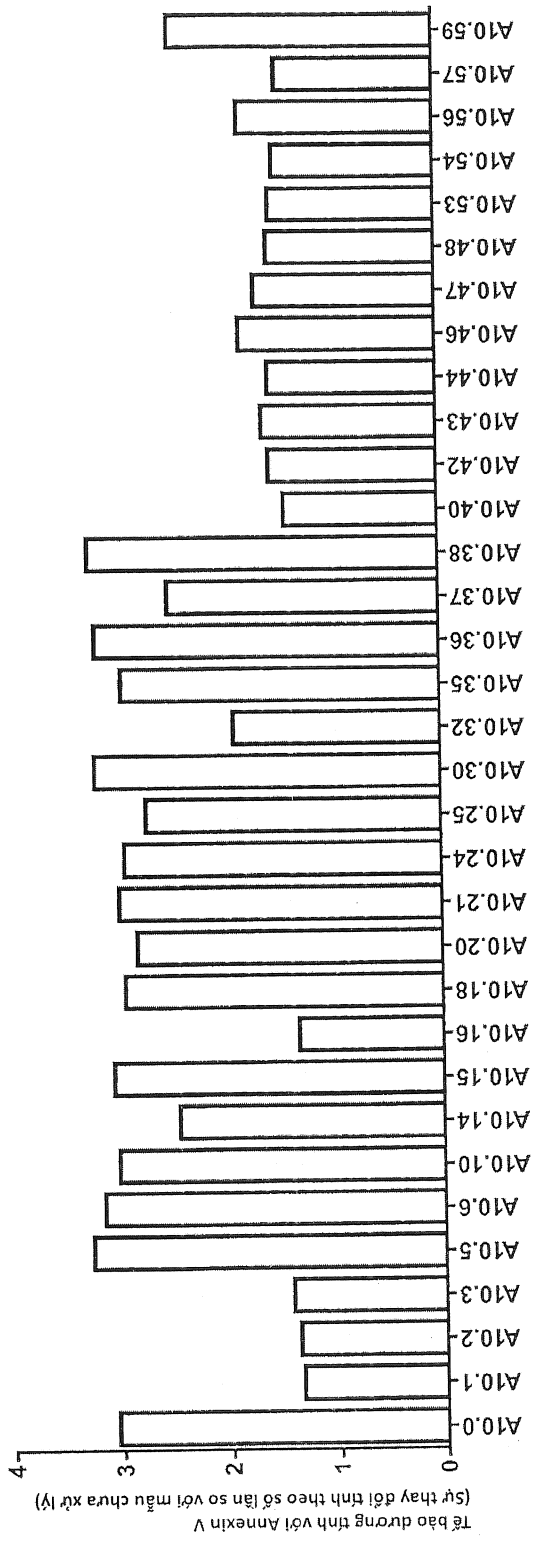
HÌNH 22


A10.38
A10.0
A-Isotype
Sự hoạt hóa Caspaza
(% so với mẫu chưa xử lý)
600
400
200
0
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
Nồng độ tương đương IFN (nM)

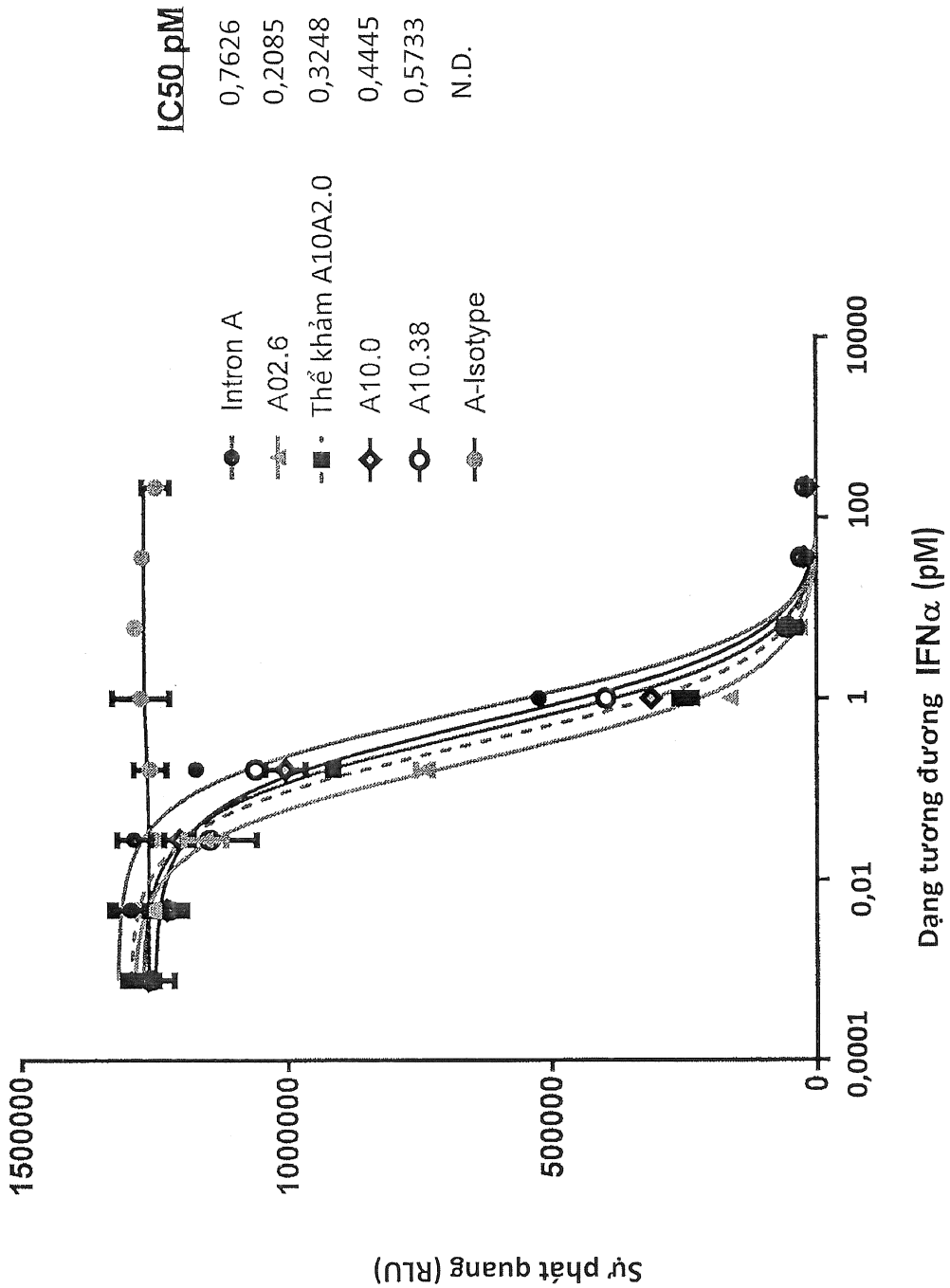
HÌNH 23


Sự hoạt hóa Caspaza
(Sự thay đổi tính theo số lần so với mẫu chưa xử lý)
0
2
4
6
8
A10.0
A10.1
A10.2
A10.3
A10.5
A10.6
A10.10
A10.14
A10.15
A10.16
A10.18
A10.20
A10.21
A10.24
A10.25
A10.30
A10.32
A10.35
A10.36
A10.37
A10.38
A10.40
A10.42
A10.43
A10.44
A10.46
A10.47
A10.48
A10.53
A10.54
A10.56
A10.57
A10.59

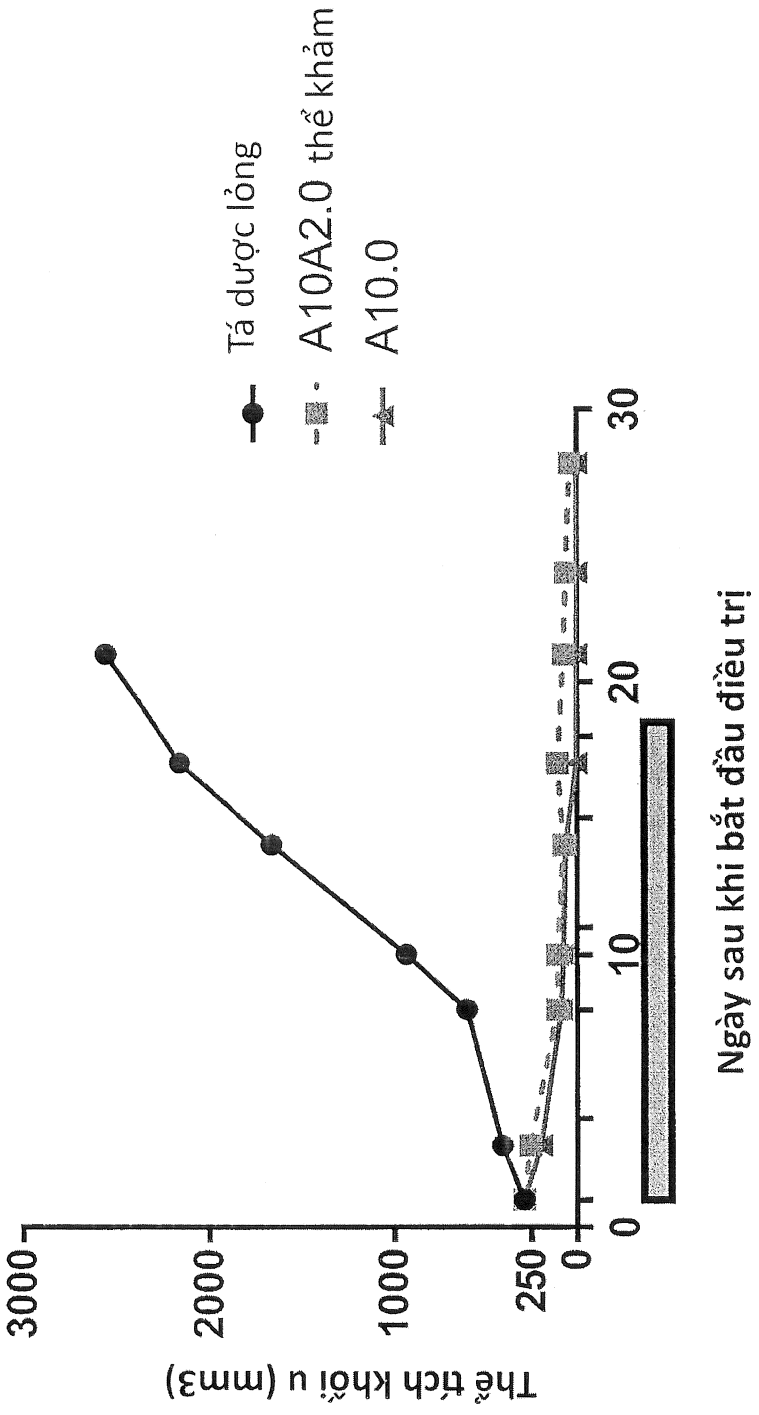
HÌNH 24


Tế bào dương tính với Annexin V
(Sự thay đổi tính theo số lần so với mẫu chưa xử lý)
0
1
2
3
4
A10.0
A10.1
A10.2
A10.3
A10.5
A10.6
A10.10
A10.14
A10.15
A10.16
A10.18
A10.20
A10.21
A10.24
A10.25
A10.30
A10.32
A10.35
A10.36
A10.37
A10.38
A10.40
A10.42
A10.43
A10.44
A10.46
A10.47
A10.48
A10.53
A10.54
A10.56
A10.57
A10.59

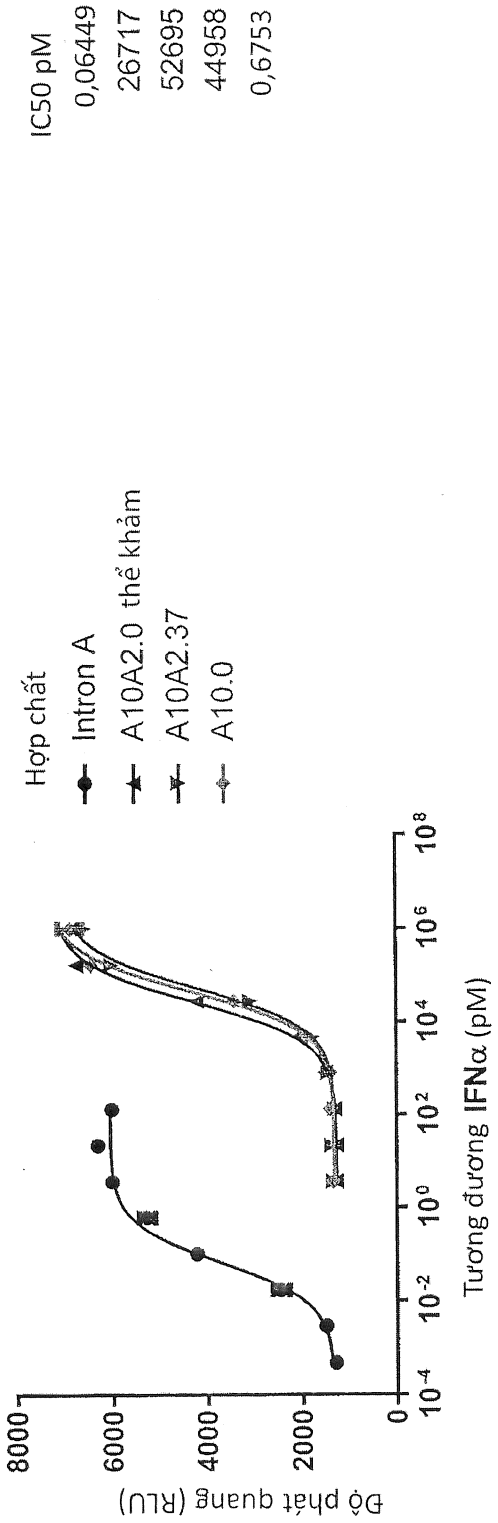
HÌNH 25


IC50 pM
Intron A 0,7626
A02.6 0,2085
Thể khảm A10A2.0 0,3248
A10.0 0,4445
A10.38 0,5733
A-Isotype N.D.
Sự phát quang (RLU)
1500000
1000000
500000
0
0,0001
0,01
1
100
10000
Dạng tương đương IFNα (pM)

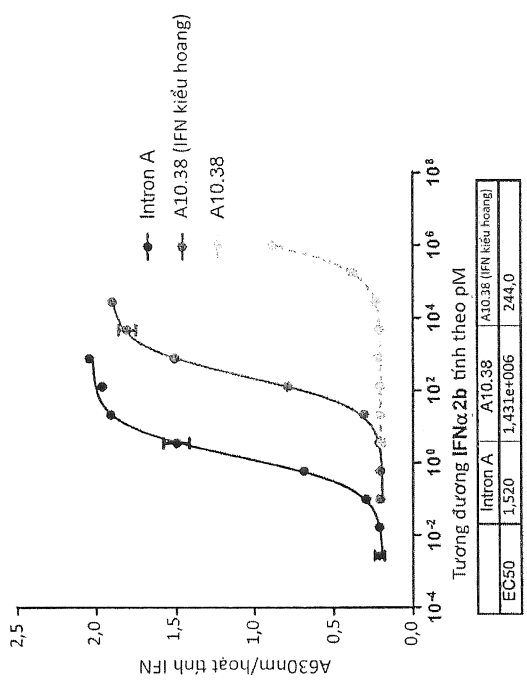
HÌNH 26


Tá dược lỏng
A10A2.0 thể khảm
A10.0
Thể tích khối u (mm3)
3000
2000
1000
250
0
0
10
20
30
Ngày sau khi bắt đầu điều trị

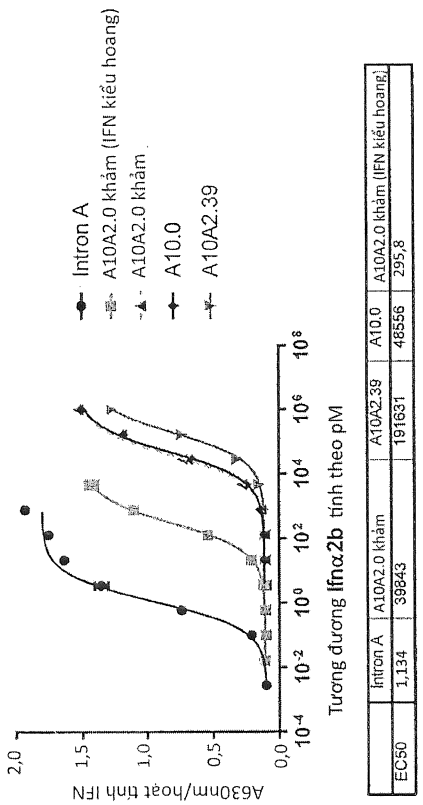
HÌNH 27


Hợp chất
Intron A
A10A2.0 thể khảm
A10A2.37
A10.0
IC50 pM
0,06449
26717
52695
44958
0,6753
Độ phát quang (RLU)
8000
6000
4000
2000
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
10^{6}
10^{8}
Tương đương IFNα (pM)

HÌNH 28



	Intron A	A10.38	A10.38 (IFN kiểu hoang)
EC50	1,520	1,431e+006	244,0



	Intron A	A10A2.0 khảm	A10A2.39	A10.0	A10A2.0 khảm (IFN kiểu hoang)
EC50	1,134	38843	191631	48556	295,8

HÌNH 29

CDR1
CDR2
CDR3
SEQ ID NO: 110 EVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCKAS GYTFTDYYIH WVRQAPGQGLEWMG WINPNNGGVTFAQKFQG
SEQ ID NO: 728 ..... P..... .....
SEQ ID NO: 729 ..... P..... .....
SEQ ID NO: 730 ..... P..... T.....
SEQ ID NO: 731 ..... P..... .....
SEQ ID NO: 736 EVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCKAS GYTFTDYYIH WVRQAPGQGLEWMG WINPNNGGVTFAQKFQG
P T
SEQ ID NO: 110 RVTMTRDTSISTAYMDLSSLRSDDTAVYFCAR DIRMSGWLAPFDY WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 728 ....
SEQ ID NO: 729 ..... Y... ....
SEQ ID NO: 730 ....
SEQ ID NO: 731 ....L..... .....
SEQ ID NO: 736 RVTMTRDTSISTAYMDLSSLRSDDTAVYFCAR DIRMSGWLAPFDY WGQGTLVTVSS
Y L

HÌNH 30