(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) **1-0031978**

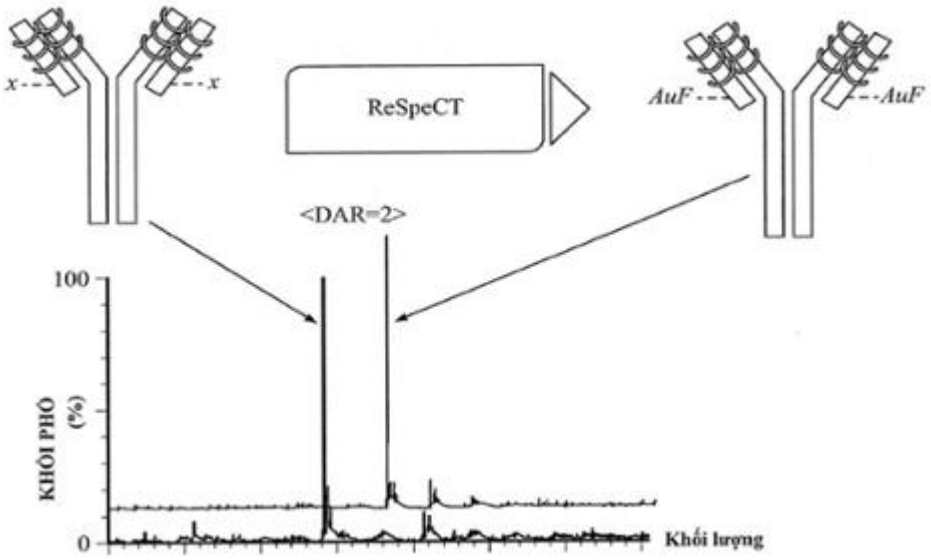
(51)[7] **C07K 16/28**; C07K 16/30; A61K 47/48; A61K 49/00

(13) **B**

(21) 1-2018-00126
(22) 17/06/2016
(86) PCT/US2016/038041 17/06/2016
(87) WO 2016/205618 22/12/2016
(30) 62/182,020 19/06/2015 US
(45) 25/05/2022 410
(43) 25/07/2018 364A
(73) Eisai R&D Management CO., LTD. (JP)
6-10 Koishikawa, 4-Chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72) GRASSO, Luigi (US); SPIDEL, Jared (US); KLINE, James, Bradford (US); ALBONE, Earl (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP TẠO RA GLOBULIN MIỄN DỊCH LIÊN HỢP VỚI GỐC XYSTEIN Ở VỊ TRÍ AXIT AMIN 80 (CYS80) VÀ GLOBULIN MIỄN DỊCH LIÊN HỢP ĐƯỢC TẠO RA TỪ PHƯƠNG PHÁP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, phương pháp này bao gồm các bước: khử gắn mũ xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch, trong đó globulin miễn dịch này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol. Sáng chế cũng đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên và phương pháp tạo ra phân tử này, globulin miễn dịch cũng như phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch này và tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic này, globulin miễn dịch liên hợp, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ để sử dụng trong globulin miễn dịch liên hợp này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch liên hợp với gốc xystein ở vị trí axit amin 80 (Cys80) và phương pháp tạo ra globulin miễn dịch này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tính hữu ích của các kháng thể đơn dòng mở rộng từ nghiên cứu cơ bản đến ứng dụng điều trị và chẩn đoán. Khả năng liên hợp các kháng thể với tác nhân chức năng làm mở rộng tác dụng của chúng thêm nữa. Quy trình sản xuất các kháng thể liên hợp thường bao gồm bước liên hợp nhóm liên kết, dược chất, hoặc tác nhân chức năng khác với các gốc lysin hoặc xystein phản ứng trên chuỗi nặng (heavy chain: HC) và chuỗi nhẹ (light chain: LC) của kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody: mAb). Sự liên hợp lysin thường được thực hiện bằng hóa học dựa trên suxinimit (NHS) hoặc dựa trên isothioxyanat. Với số lượng lysin được bộc lộ trên bề mặt của kháng thể, các phương pháp liên hợp dựa trên amin tạo ra nhiều lysin được cải biến, mặc dù không phải tất cả các gốc lysin đều được cải biến với mức độ giống nhau. Do đó, sản phẩm cuối cùng là hỗn hợp không đồng nhất của các kháng thể mAb với sự phân bố các tỷ lệ của dược chất với kháng thể (drug-to-antibody: DAR).

Phần lớn các gốc xystein trong kháng thể tham gia vào liên kết disulfua trong mạch và giữa các mạch. Do đó, sự liên hợp với gốc xystein đòi hỏi sự khử ít nhất một phần kháng thể. Giống như sự liên hợp dựa trên lysin, sự liên hợp dựa trên xystein tạo ra hỗn hợp không đồng nhất của các kháng thể liên hợp khác nhau về tỷ lệ tải dược chất và vị trí liên hợp. Mỗi loại kháng thể liên hợp có thể có các đặc tính riêng, điều này có thể dẫn đến sự biến thiên rộng của các đặc tính dược động học *in vivo*. Ngoài ra, tính không đồng nhất này có thể là các thách thức trong việc sản xuất kháng thể liên hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, phương pháp này bao gồm các bước: khử gắn mũ xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thu được từ thỏ, trong đó globulin miễn dịch này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, phương pháp này bao gồm bước ủ globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất với globulin miễn dịch liên hợp thứ hai để tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, trong đó: globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$") trong đó gốc $Cys80^1$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất; và globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Sáng chế còn đề xuất globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, và sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch và tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic này.

Sáng chế còn đề xuất globulin miễn dịch liên hợp chứa các globulin miễn dịch đã bộc lộ, trong đó gốc xystein ở vị trí 80 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch mesothelin liên hợp, trong đó globulin miễn dịch mesothelin liên hợp này bao gồm: globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch mesothelin đã bộc lộ, và hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng.

Sáng chế đề xuất phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm: globulin miễn dịch

liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$"), trong đó gốc $Cys80^1$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất, và globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Sáng chế còn đề xuất vùng biến đổi chuỗi nhẹ để sử dụng trong globulin miễn dịch liên hợp, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") và gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí axit amin 83, trong đó gốc Cys80 này không được ghép cặp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Phần bản chất kỹ thuật của sáng chế cũng như phần mô tả chi tiết sau đây được hiểu rõ hơn khi đọc kết hợp với các hình vẽ kèm theo. Nhằm mục đích minh họa cho các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ đã được mô tả, được thể hiện trong các hình vẽ là nhiều phương án được lấy làm ví dụ; tuy nhiên, các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ. Trên các hình vẽ:

Fig.1 thể hiện sự dóng thẳng hàng của các trình tự chuỗi nhẹ của thỏ và người. (Hình A): Sự dóng thẳng hàng của các trình tự Vκ dòng mầm của thỏ (IGKV1S2, X02336) và người (IGKV1-5, Z00001). Hình mũi tên thể hiện gốc Cys80 (theo cách đánh số của Kabat hoặc Chothia) trong trình tự của thỏ. (Hình B): sự dóng thẳng hàng của các trình tự Cκ dòng mầm của thỏ (IGKC1, K01360) và người (IGKC, J00241). Hình mũi tên thể hiện gốc Cys171 (theo cách đánh số của EU) trong trình tự của thỏ.

Fig.2 là mô hình cấu trúc của mAb của thỏ, thể hiện liên kết disulfua Cys80-Cys171 (hình A), mAb của người (hình B), và mAb thể khảm thỏ-người thể hiện gốc Cys80 không được ghép cặp (hình C).

Fig.3 thể hiện sự dóng thẳng hàng của họ Vκ dòng mầm của thỏ. Gốc ở vị trí

80 được thể hiện bằng mũi tên.

Fig.4 thể hiện kết quả phân tích phổ khối lượng làm ví dụ của chuỗi nhẹ xi155D5 khi được khử bằng cách sử dụng điều kiện khắc nghiệt (DTT 20mM, 60°C, 5 phút) (hình A) và được khử bằng cách sử dụng điều kiện êm dịu (DTT 100µM, 22°C, 30 phút) (hình B).

Fig.5 thể hiện kết quả phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao-loại trừ theo kích cỡ (SE-HPLC) đối với độ ổn định của chuỗi xi155D5. Độ ổn định của chuỗi xi155D5 được bảo quản ở nhiệt độ -80°C (hình A). Độ ổn định của chuỗi xi155D5 được bảo quản ở nhiệt độ 37°C trong 1 tuần (hình B). Chỉ quan sát thấy có sự tăng rất nhẹ về mức độ tạo thành khối kết tụ hoặc sản phẩm phân hủy. Trục y thể hiện mAU; trục x thể hiện thời gian lưu (phút).

Fig.6 thể hiện thử nghiệm khử gắn mũ được lấy làm ví dụ cho thấy rằng sự gắn mũ gốc xystein Cys80 có thể được loại bỏ bằng điều kiện khử êm dịu (chất đệm chứa xystein 5mM trong 16 giờ, sau đó rửa bằng chất đệm chứa Tris không có xystein trong 60 giờ; tất cả các bước ủ được tiến hành ở nhiệt độ 4°C). Khối lượng của chuỗi xi155D5 trước khi khử gắn mũ (hình A) và sau khi khử gắn mũ (hình B) tương ứng bằng 145464 và 145221 Da. Chênh lệch (243Da) tương ứng với khoảng hai xystein tự do.

Fig.7 thể hiện kết quả thử nghiệm liên hợp được lấy làm ví dụ cho thấy rằng gốc Cys80 không gắn mũ có thể được liên hợp với maleimit-PEG2-biotin. Chuỗi nhẹ của chuỗi xi155D5 đã khử (khối lượng dự kiến bằng 23399Da) có khối lượng bằng 23384 Da (hình A), và sau khi ủ với maleimit-PEG2-biotin, 94% sản phẩm có sự tăng khối lượng 526Da (23910Da). Dấu hoa thị thể hiện các đỉnh không phải chuỗi nhẹ (hình B).

Fig.8 thể hiện các trình tự Vκ và VH 155D5 của thỏ được dóng thẳng hàng với các vùng biến đổi dòng mầm của người tương đồng nhất. Vùng khung (framework region: FWR) và vùng quyết định bổ sung (complementary determining region: CDR) dựa trên cách đánh số của Kabat được xác định phía trên các trình tự. Các CDR dựa trên cách đánh số của Chothia được gạch chân. Nửa CDR2 ở đầu tận cùng C theo cách đánh số của Kabat không được coi là CDR theo cách đánh số của Chothia và được in nghiêng.

Fig.9 thể hiện kết quả tinh chế protein A chuẩn được lấy làm ví dụ của chuỗi zu155D5-1. Chuỗi zu155D5-1 được phát hiện là được gắn mũ (hình A), như được chứng minh bởi sự thay đổi khối lượng sau khi khử gắn mũ (hình B) là 233Da, tương ứng với khoảng hai xystein gắn mũ.

Fig.10 thể hiện mô hình cấu trúc được lấy làm ví dụ của chuỗi xi155D5 được khảm. Việc lập mô hình để xác định độ gần với gốc Cys80 được tiến hành như được thể hiện trên Fig.2. Các gốc khác nhau giữa chuỗi xi155D5 và chuỗi zu155D5-1 được đánh dấu và khoảng cách đến gốc Cys80 được xác định đối với mỗi gốc. Các gốc Val11, Ala14, Gly17, Thr18 (hình A); gốc Lys63 (hình B); gốc Thr76, Gly77, Val78, Ala83 (hình C); và gốc Glu103 và Leu104 (hình D), nằm trong phạm vi 11 Å của gốc Cys80, ngoại trừ gốc Lys63 (18 Å). Các gốc này được thay đổi lại thành các axit amin của thỏ với sự có mặt của gốc Cys80.

Fig.11 thể hiện các kháng thể mAb được làm tương thích với người được lấy làm ví dụ của các trình tự chuỗi nhẹ 155D5, 1E4, 166B3, và 33O11.

Fig.12 thể hiện kết quả sàng lọc huyết thanh từ các động vật được gây miễn dịch bằng phép đo tế bào theo dòng (các hình vẽ từ A đến D) và kết quả sàng lọc huyết thanh từ các động vật được gây miễn dịch bằng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) (hình E). Các tế bào được ủ với huyết thanh được lấy sau khi gây miễn dịch ở các độ pha loãng theo chỉ định (các hình vẽ từ A đến D) (hình A: sau khi lấy máu, huyết thanh của thỏ 1 được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000; hình B: sau khi lấy máu, huyết thanh của thỏ 1 được pha loãng theo tỷ lệ 1:5000; hình C: sau khi lấy máu, huyết thanh của thỏ 2 được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000; và hình D: sau khi lấy máu, huyết thanh của thỏ 2 được pha loãng theo tỷ lệ 1:5000). Tín hiệu từ các tế bào biểu hiện tạm thời kháng nguyên MSLN của người (+MSLN) và tín hiệu từ các tế bào âm tính với kháng nguyên MSLN (-MSLN) được thể hiện. (Hình E): các đĩa ELISA được phủ MSLN người 1 µg/ml ở nhiệt độ 4°C qua đêm và được ức chế bằng cách sử dụng BSA 1% trong PBS với Tween 0,01% (PBST) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi dung dịch đệm ức chế được loại bỏ, các mẫu máu trước và sau khi gây miễn dịch đã pha loãng theo bậc được cho vào các giếng. Đĩa này được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được rửa ba lần bằng PBST. Kháng thể của dê liên hợp với HRP kháng kháng thể của thỏ được cho thêm vào dung dịch đệm ức chế và được ủ trong 1

giờ. Đĩa này được rửa ba lần và cơ chất TMB được thêm vào. Phản ứng được ngừng lại và độ hấp thụ được xác định ở bước sóng 450nm.

Fig.13 thể hiện đỉnh protein làm ví dụ của phương pháp phân tích phổ khối lượng được giải cuộn trước và sau khi liên hợp maleimido-PEG2-auristatin F (AuF) với gốc Cys80.

Fig.14 thể hiện tác dụng gây độc tế bào của MSLN-kháng thể mAb liên hợp với AuF qua gốc Cys80 đối với các tế bào A431 âm tính với kháng nguyên MSLN (hình A) và tác dụng gây độc tế bào của MSLN-kháng thể mAb liên hợp với AuF qua gốc Cys80 đối với các tế bào A431-MSLN dương tính với kháng nguyên MSLN (hình B).

Fig.15 thể hiện thể tích khối u trung bình giữa các nhóm điều trị khác nhau.

Fig.16 thể hiện thể tích khối u A431-MSLN trung bình (sườn trái) giữa các nhóm điều trị khác nhau (hình A) và thể tích khối u trung bình giữa các nhóm điều trị khác nhau đối với A431 (sườn phải) (hình B).

Fig.17 thể hiện kết quả phân tích bằng phương pháp SDS-PAGE của kháng thể liên hợp xi155D5-800CW làm ví dụ. (Hình A): chất đánh dấu khối lượng phân tử (molecular weight marker: mwm); làn 1: chuỗi xi155D5, không được liên hợp, không được khử; làn 2: chuỗi xi155D5, xi155D5-800CW, không được khử; làn 3: trống; làn 4: chuỗi xi155D5 không được liên hợp, được khử; làn 5: chuỗixi155D5, xi155D5-800CW, được khử. Tất cả các làn chứa 5µg protein, được nhuộm Coomassie. (Hình B) : gel giống như trong hình A, được chụp ảnh trên hệ thống IVIS. Các kết quả cho thấy rằng IRDye 800CW chỉ được liên hợp trên chuỗi nhẹ xi155D5. Phân tích ELISA đối với xi155D5-800CW cho thấy rằng sự gắn kết hoàn toàn với kháng nguyên CA9 được duy trì (số liệu không được thể hiện).

Fig.18 thể hiện sự khu trú đặc hiệu khối u của kháng thể liên hợp DyeIR 800CW (xi155D5-800CW) làm ví dụ. Các tế bào colo205 (các hình vẽ từ A đến D) và HT-29 (các hình vẽ từ E đến H) của người được cấy vào chuột nhắt trụi lông, sau đó chuột này được tiêm xi155D5-800CW. Tín hiệu huỳnh quang (màu da cam-đỏ) được theo dõi ở các thời điểm khác nhau bao gồm 0 giờ (hình A và E), 4 giờ (hình B và F), 24 giờ (hình C và G) và 72 giờ (hình D và H) (được thể hiện chỉ trong thời gian từ 0 đến 72 giờ và sườn phải). Vị trí gần đúng của thận (kidney: K) và khối u (tumor: T)

được thể hiện.

Fig.19 thể hiện kết quả tinh chế làm ví dụ của phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2. Đồ thị sắc ký lọc gel thể hiện đỉnh tương ứng với phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 (còn được gọi là "biFab") (hình A). Kích thước phân tử của phân đoạn được phân tích bằng phương pháp SDS-PAGE (hình B). Các phân đoạn chứa phân tử gắn kết kháng nguyên (biFab) hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 được thu gom và khối lượng được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng (hình C).

Fig.20 thể hiện tính đặc hiệu kép của phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép (biFab) xi155D5/xi1-55-2 làm ví dụ. Kháng nguyên CA9 của người biotinyl hóa được bắt giữ trên đầu cảm biến sinh học streptavidin Octet. Các hợp chất được thêm vào như được thể hiện bằng mũi tên thứ nhất ("hợp chất") và sau đó được để gắn kết. Tiếp đó, TEM-1 của người hòa tan (mũi tên thứ hai; "TEM-1") được thêm vào và sự gắn kết của nó với phức hợp CA9 đã bắt giữ/hợp chất được xác định. Sự thay đổi mức độ đáp ứng (mũi tên hai đầu), thể hiện sự bắt giữ TEM-1 hòa tan, chỉ quan sát được với phân tử gắn kết kháng nguyên (biFab) xi155D5/xi1-55-2 hai giá/đặc hiệu kép.

Fig.21 thể hiện kết quả phân tích bằng phương pháp SDS-PAGE đối với các kháng thể mAb liên hợp xi33O11-Aβ(1-16) Cys80 và các kháng thể mAb liên hợp xi1-55-2-Aβ(1-16) Cys80. Các sản phẩm được thể hiện là sản phẩm trước khi liên hợp (hình B) và sau khi liên hợp (hình A) mAb-DBCO với peptit Aβ(1-16). MW là chất đánh dấu khối lượng phân tử. LC là chuỗi nhẹ.

Fig.22 thể hiện kết quả phân tích phổ khối lượng làm ví dụ của chuỗi nhẹ (LC) mẹ của xi1-55-2 và xi33O11 (hình A và B tương ứng), LC liên hợp xi1-55-2-DBCO qua Cys80 và LC liên hợp xi33O11-DBCO qua Cys80 (hình C và D tương ứng), và LC liên hợp xi1-55-2-Aβ(1-16) qua Cys80 và LC liên hợp xi33O11-Aβ(1-16) qua gốc Cys80 (hình E và F tương ứng).

Fig.23 thể hiện sơ đồ tạo ra các phân tử gắn kết kháng nguyên làm ví dụ. Các globulin miễn dịch thu được từ thỏ có thể được cắt bằng papain để tạo ra các đoạn Fab. Đoạn Fab thứ nhất có thể được ủ với maleimido-DBCO và Fab thứ hai có thể được ủ với maleimido-azit. Các đoạn Fab thứ nhất và thứ hai có thể được kết hợp để

tạo ra phân tử gắn kết Fab-Fab đặc hiệu kép. SPAAC (strain promoted alkyne-azit conjugation) = chủng được kích thích bằng thể liên hợp alkyn-azit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ theo sáng chế có thể được hiểu rõ hơn dựa vào phân mô tả chi tiết sau đây cùng với các hình vẽ kèm theo, tạo thành một phần của bản mô tả này. Cần hiểu rằng các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả và/hoặc được thể hiện ở đây, và thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể bằng cách lấy ví dụ và không dự định giới hạn các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được yêu cầu bảo hộ.

Trừ khi được chỉ rõ cụ thể theo cách khác, phần mô tả bất kỳ về cơ chế hoặc cách thức tác dụng hoặc lý do có thể để cải tiến chỉ có ý nghĩa minh họa, và các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ theo sáng chế không bị ràng buộc bởi sự chính xác hoặc không chính xác của cơ chế hoặc cách thức tác dụng hoặc lý do để cải tiến được gợi ý bất kỳ này.

Trong toàn bộ bản mô tả này, các phần mô tả đề cập đến globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ và phương pháp tạo ra chúng. Khi phần mô tả mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ dấu hiệu hoặc phương án liên quan đến globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ, dấu hiệu hoặc phương án này cũng có thể áp dụng cho các phương pháp tạo ra chúng. Tương tự, khi phần mô tả mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ dấu hiệu hoặc phương án liên quan đến phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ, dấu hiệu hoặc phương án này cũng có thể áp dụng cho globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ.

Sự viện dẫn đến giá trị bằng số cụ thể bao gồm ít nhất là giá trị cụ thể đó, nếu ngữ cảnh không chỉ rõ theo cách khác. Khi một khoảng giá trị được thể hiện, phương án khác bao gồm từ giá trị cụ thể này và/hoặc đến giá trị cụ thể khác. Ngoài ra, sự viện dẫn đến các giá trị được nêu trong các khoảng bao gồm mỗi giá trị và tất cả các giá trị nằm trong khoảng đó. Tất cả các khoảng giá trị bao gồm cả các đầu mút và có thể kết hợp.

Khi các giá trị được thể hiện dưới dạng gần đúng bằng cách sử dụng tiền tố "khoảng", giá trị cụ thể này sẽ được hiểu là tạo ra phương án khác.

Cần hiểu rằng các dấu hiệu nhất định của phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, mà để làm rõ, được bộc lộ ở đây trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của các phương pháp, globulin miễn dịch liên hợp, phân tử gắn kết kháng nguyên, globulin miễn dịch, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ theo sáng chế, mà để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất riêng hoặc trong tổ hợp con bất kỳ.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều.

Thuật ngữ "chứa" được dự định bao gồm cả các ví dụ được bao gồm bởi các thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" và "bao gồm"; tương tự, thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" được dự định bao gồm cả các ví dụ được bao gồm bởi thuật ngữ "gồm".

Các thuật ngữ khác nhau liên quan đến các khía cạnh của phần mô tả được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ này được đưa ra với ý nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực này, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Các thuật ngữ được định nghĩa cụ thể khác cần được hiểu theo cách phù hợp với các định nghĩa được đưa ra ở đây.

Thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng liên quan đến khoảng trị số, ngưỡng, hoặc các giá trị cụ thể được sử dụng để thể hiện rằng các giá trị được nêu có thể thay đổi với mức tối đa là 10% so với giá trị được liệt kê. Do đó, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để bao gồm các thay đổi ± 10% hoặc nhỏ hơn, các thay đổi ± 5% hoặc nhỏ hơn, các thay đổi ± 1% hoặc nhỏ hơn, các thay đổi ± 0,5% hoặc nhỏ hơn, hoặc các thay đổi ± 0,1% hoặc nhỏ hơn so với giá trị cụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "mẫu sinh học" để chỉ mẫu thu được từ đối tượng, bao gồm mẫu có nguồn gốc mô hoặc dịch sinh học thu được *in vivo* hoặc *in vitro*. Các mẫu này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, dịch cơ thể (ví dụ, máu, huyết tương, huyết thanh, sữa, dịch tủy, dịch cổ trướng, hoặc nước tiểu), các cơ quan, mô, phân đoạn, và tế bào được phân lập từ động vật có vú, kể cả người. Các mẫu sinh học cũng có thể bao gồm các phần của mẫu thu được từ đối tượng bao gồm mô (ví dụ, phần cắt của cơ quan hoặc mô). Các mẫu sinh học cũng có thể bao gồm chất chiết từ mẫu thu được từ đối tượng, ví dụ, kháng nguyên từ dịch sinh học (ví dụ, máu hoặc nước tiểu).

Thuật ngữ "gắn mũ xystein" để chỉ xystein tự do từ dung dịch tạo liên kết disulfua với gốc Cys80 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ.

Thuật ngữ "được khảm", "khảm", "kháng thể khảm" và các thuật ngữ tương tự để chỉ globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, nghĩa là vùng gắn kết kháng nguyên, từ một nguồn hoặc loài và ít nhất một phần của vùng ổn định chuỗi nặng và vùng ổn định chuỗi nhẹ thu được từ nguồn hoặc loài khác. Các phần này có thể được nối với nhau theo kiểu hóa học bằng các kỹ thuật thông thường (ví dụ, tổng hợp) hoặc được tạo ra dưới dạng polypeptit liền kề bằng cách sử dụng kỹ thuật thiết kế di truyền (ví dụ, ADN mã hóa các phần protein của kháng thể khảm có thể được biểu hiện để tạo ra chuỗi polypeptit liền kề). Các globulin miễn dịch khảm làm ví dụ bao gồm các globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi của thỏ và vùng ổn định của người. Các globulin miễn dịch khảm thỏ/người này là sản phẩm của các gen globulin miễn dịch được biểu hiện chứa các đoạn ADN mã hóa vùng biến đổi globulin miễn dịch của thỏ và các đoạn ADN mã hóa vùng ổn định globulin miễn dịch của người. Các dạng khác của "globulin miễn dịch khảm" được bao gồm trong bản mô tả này là các globulin miễn dịch trong đó nhóm hoặc phân nhóm đã được cải biến hoặc thay đổi so với của globulin miễn dịch ban đầu (còn được gọi là "globulin miễn dịch được chuyển nhóm"). Trong toàn bộ bản mô tả này, các globulin miễn dịch khảm được ký hiệu là "xi". Ở đây, "globulin miễn dịch khảm" và các thuật ngữ tương tự để chỉ trình tự của globulin miễn dịch chứ không phải quy trình được sử dụng để tạo ra kháng thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "Cys80" để chỉ gốc xystein ở vị trí axit

amin 80 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ so với vùng biến đổi chuỗi nhẹ không có mặt trình tự dẫn đầu. Ví dụ, các vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ trong Bảng 25 chứa trình tự dẫn đầu có 19 axit amin (được mã hóa bằng 57 nucleotit). Gốc "Cys80" xuất hiện ở vị trí axit amin 99 khi trình tự dẫn đầu có mặt và vị trí axit amin 80 khi trình tự dẫn đầu không có mặt. Cách đánh số Cys80 được dựa trên hệ thống đánh số của Kabat/Chothia.

Thuật ngữ "khử gắn mũ" để chỉ việc loại bỏ xystein gắn mũ bằng cách sử dụng các phương pháp được đề xuất ở đây trong điều kiện sao cho làm giảm đến mức tối thiểu sự phá vỡ liên kết disulfua tự nhiên trong mạch và giữa các mạch của globulin miễn dịch.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch thu được từ" để chỉ các globulin miễn dịch, hoặc phần của nó, có ít nhất là các vùng CDR của globulin miễn dịch của thỏ. "Globulin miễn dịch thu được từ" bao gồm các globulin miễn dịch của thỏ được làm tương thích với người hoặc thể khảm của thỏ/người. Mức độ thay đổi chấp nhận được khi thu được globulin miễn dịch từ thỏ có thể được xác định, ví dụ, theo Hội đồng phê duyệt tên thuốc của Mỹ (United States Adopted Names Counsel: USAN) của Hiệp hội y khoa Mỹ (American Medical Association: AMA).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tác nhân chức năng" để chỉ tác nhân có (các) đặc tính điều trị, chẩn đoán hoặc đặc tính chức năng khác. Các tác nhân chức năng khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế được mô tả trong phần khác ở đây.

Thuật ngữ "được làm tương thích với người", "globulin miễn dịch được làm tương thích với người" và các thuật ngữ tương tự để chỉ các globulin miễn dịch có nguồn gốc từ thỏ trong đó trình tự của các axit amin trong toàn bộ vùng biến đổi được thay đổi thành các trình tự có tính tương đồng với vùng biến đổi của người. Các globulin miễn dịch được làm tương thích với người làm ví dụ có thể chứa vùng biến đổi của thỏ nhờ đó các gốc trong toàn bộ vùng khung (FWR) và/hoặc CDR được thay thế bằng các trình tự tương đồng với globulin miễn dịch của người. Trong một số trường hợp, các gốc trong vùng FWR của globulin miễn dịch của thỏ không được thay thế bằng các gốc của người tương ứng. Theo phương án khác, thuật ngữ "được làm tương thích với người," "globulin miễn dịch được làm tương thích với người" và các

thuật ngữ tương tự có thể dùng để chỉ globulin miễn dịch có nguồn gốc từ người trong đó các gốc trong toàn bộ vùng FWR và/hoặc CDR được thay thế bằng các trình tự tương đồng với globulin miễn dịch của thỏ. Ví dụ, các globulin miễn dịch được làm tương thích với người có thể là globulin miễn dịch của người trong đó các gốc từ vùng siêu biến của globulin miễn dịch của người được thay thế bằng các gốc từ vùng siêu biến của globulin miễn dịch của thỏ có tính đặc hiệu, ái lực, và khả năng mong muốn. Ngoài ra, globulin miễn dịch được làm tương thích với người có thể chứa các gốc không được tìm thấy trong globulin miễn dịch nhận hoặc trong globulin miễn dịch cho. Các cải biến này được thực hiện để tinh chỉnh thêm tác dụng của globulin miễn dịch. Nói chung, globulin miễn dịch được làm tương thích với người sẽ bao gồm gần như toàn bộ của ít nhất một, và thường là hai, vùng biến đổi, trong đó toàn bộ hoặc gần như toàn bộ các vòng siêu biến tương ứng với của globulin miễn dịch không phải của người và toàn bộ hoặc gần như toàn bộ các FWR là của trình tự globulin miễn dịch của người. Globulin miễn dịch được làm tương thích với người cũng có thể tùy ý chứa ít nhất một phần của vùng ổn định (Fc) của globulin miễn dịch, thường là của globulin miễn dịch của người. Ví dụ, xem tài liệu : Riechmann, L., et al., Nature 332 (1988) 323-327; và Neuberger, M.S., et al., Nature 314 (1985) 268-270. Trong toàn bộ bản mô tả này, "globulin miễn dịch được làm tương thích với người" được ký hiệu là "zu". Ở đây, thuật ngữ "globulin miễn dịch được làm tương thích với người" và các thuật ngữ tương tự để chỉ trình tự của globulin miễn dịch chứ không phải quy trình được dùng để tạo ra globulin miễn dịch.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch cho" để chỉ globulin miễn dịch không phải của người đóng góp các trình tự axit amin của các vùng biến đổi của nó, CDR, hoặc các đoạn chức năng khác hoặc đoạn tương tự của nó vào globulin miễn dịch được làm tương thích với người, và nhờ đó tạo ra globulin miễn dịch được làm tương thích với người có tính đặc hiệu kháng nguyên và hoạt tính trung hòa đặc trưng của globulin miễn dịch cho.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch nhận" để chỉ globulin miễn dịch khác loại với globulin miễn dịch cho, mà cung cấp các trình tự axit amin của vùng khung của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của nó và/hoặc vùng ổn định của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của nó cho globulin miễn dịch được làm tương thích với người. Globulin miễn

dịch nhận có thể thu được từ động vật có vú bất kỳ. Theo các phương án được ưu tiên, globulin miễn dịch nhận không gây miễn dịch ở người. Tốt hơn, nếu globulin miễn dịch nhận là globulin miễn dịch của người.

Thuật ngữ "làm cho giống với của người" để chỉ quy trình tạo ra globulin miễn dịch được làm tương thích với người và bao gồm quy trình bất kỳ để tạo ra globulin miễn dịch được làm tương thích với người có các đặc tính nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp làm cho giống với của người được thực hiện trên máy tính (*in silico)*, kỹ thuật đưa các CDR của loài/vật chủ vào globulin miễn dịch của người, thay thế các gốc trong vùng khung của globulin miễn dịch khảm để phù hợp với vùng khung ở người tương ứng, v.v..

Thuật ngữ "axit amin kỵ nước" để chỉ axit amin có tính kỵ nước lớn hơn không theo thang kỵ nước liên ứng được chuẩn hóa của Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142. Các axit amin kỵ nước được mã hóa về mặt di truyền bao gồm Pro (P), Ile (I), Phe (F), Val (V), Leu (L), Trp (W), Met (M), Ala (A), Gly (G) và Tyr (Y).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "globulin miễn dịch" để chỉ protein gồm một hoặc nhiều polypeptit chủ yếu được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch bao gồm các chuỗi nhẹ kapa và lambda và các chuỗi nặng alpha, gama, delta, epsilon và mu. "Các chuỗi nhẹ" của globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ (khoảng 25 Kd hoặc 214 axit amin) được mã hóa bởi gen vùng biến đổi ở đầu tận cùng NH2 (khoảng 110 axit amin) và gen vùng ổn định kapa hoặc lambda ở đầu tận cùng COOH. "Các chuỗi nặng" của globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ (khoảng 50 Kd hoặc 446 axit amin), cũng được mã hóa bằng gen vùng biến đổi (khoảng 116 axit amin) và một trong số các gen vùng ổn định nêu trên còn lại, ví dụ, gama (mã hóa khoảng 330 axit amin). "Các globulin miễn dịch" bao gồm: (a) polypeptit globulin miễn dịch, nghĩa là các polypeptit của họ globulin miễn dịch chứa vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể (ví dụ, MSLN, CA9, TEM1, v.v.), bao gồm tất cả các isotyp của globulin miễn dịch (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD, và IgY), các nhóm (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2), các phân nhóm, và các dạng monome và polyme khác nhau của mỗi isotyp, trừ khi được chỉ rõ cụ thể theo cách khác; và (b) các biến thể được thay thế bảo toàn của các polypeptit globulin miễn dịch này mà gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên (ví dụ, MSLN, CA9, TEM1, v.v.). Các

globulin miễn dịch thường được mô tả, ví dụ, trong tài liệu của Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Pres, 1988).

Một dạng globulin miễn dịch được bộc lộ ở đây tạo thành đơn vị cấu trúc cơ bản của kháng thể. Ví dụ, kháng thể có thể bao gồm tetrame và gồm hai cặp chuỗi globulin miễn dịch giống nhau, mỗi cặp có một chuỗi nhẹ và một chuỗi nặng. Nói chung, trong mỗi cặp, vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng cùng nhau chịu trách nhiệm về sự gắn kết với kháng nguyên, và các vùng ổn định chịu trách nhiệm về chức năng hiệu ứng của kháng thể.

Ngoài kháng thể, globulin miễn dịch có thể tồn tại ở nhiều dạng khác bao gồm, ví dụ: đoạn hoặc phần gắn kết kháng nguyên của globulin miễn dịch, như đoạn Fv, đoạn Fab, đoạn $(Fab')_2$ và đoạn Fv; và các dạng kháng thể khác, như các globulin miễn dịch chuỗi đơn (scFV và scFab), dime của đoạn globulin miễn dịch, trime của đoạn globulin miễn dịch, tetrame của đoạn globulin miễn dịch, kháng thể tuyến tính, và kháng thể đa đặc hiệu. Ví dụ, xem tài liệu: James D. Mark, Antibody Engineering, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.)

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đặc hiệu miễn dịch" để chỉ khả năng gắn kết đặc hiệu của globulin miễn dịch với kháng nguyên mà globulin miễn dịch này được tạo ra kháng lại nó và không gắn kết đặc hiệu với các peptit hoặc protein khác. Globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên mà globulin miễn dịch này được tạo ra để kháng lại nó có thể không gắn kết với các polypeptit hoặc protein khác, hoặc có thể gắn kết với các polypeptit hoặc protein khác với ái lực gắn kết thấp hơn so với kháng nguyên mà globulin miễn dịch này được tạo ra để kháng lại nó như được xác định, ví dụ, bằng các thử nghiệm miễn dịch, BIAcore, hoặc các thử nghiệm khác đã biết trong lĩnh vực này. Globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên mà globulin miễn dịch này được tạo ra để kháng lại kháng nguyên này khi nó gắn kết với kháng nguyên này với ái lực gắn kết cao hơn so với khi gắn kết với kháng nguyên phản ứng chéo bất kỳ như được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thử nghiệm như, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay: RIA) và thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), (ví dụ, xem tài liệu: Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Pres, New York, pages 332-336 (1989) về

phần bàn luận liên quan đến tính đặc hiệu của kháng thể).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm liên kết" để chỉ nhóm đệm, nhóm này có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh, để liên kết globulin miễn dịch (qua nhóm phản ứng thiol trên gốc Cys80 không được ghép cặp) với tác nhân chức năng. Các nhóm liên kết này có thể là nhóm liên kết có thể cắt được (ví dụ, dễ bị phân hủy bằng axit hoặc có thể cắt được bằng proteaza) hoặc nhóm liên kết không thể cắt được.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" để chỉ kháng thể thu được từ một dòng tế bào duy nhất, bao gồm dòng tế bào nhân chuẩn hoặc tế bào tiền nhân bất kỳ, hoặc dòng thể thực khuẩn, và không đề cập đến phương pháp mà nhờ đó nó được tạo ra. Kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu và ái lực gắn kết duy nhất đối với epitop cụ thể. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" không chỉ giới hạn ở các kháng thể được tạo ra bằng kỹ thuật tế bào lai.

Thuật ngữ "tự nhiên" để chỉ trình tự globulin miễn dịch kiểu dại từ loài mà globulin miễn dịch thu được từ đó. Ví dụ, theo các phương án trong đó gốc Cys80 có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của loài mà globulin miễn dịch thu được từ đó, gốc Cys80 này được cho là có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tỷ lệ % đồng nhất" và các thuật ngữ tương tự được dùng để mô tả mối liên quan về trình tự giữa hai hoặc nhiều axit nucleic, polynucleotit, protein, hoặc polypeptit, và được hiểu trong ngữ cảnh và kết hợp với các thuật ngữ bao gồm: (a) trình tự tham chiếu, (b) cửa sổ so sánh, (c) tính đồng nhất trình tự và (d) tỷ lệ % đồng nhất trình tự.

(a) Thuật ngữ "trình tự tham chiếu" là trình tự xác định được dùng làm cơ sở để so sánh trình tự. Trình tự tham chiếu có thể là tập hợp con của hoặc toàn bộ trình tự xác định; ví dụ, ADN bổ trợ hoặc trình tự gen có chiều dài đầy đủ, hoặc trình tự ADN bổ trợ hoặc trình tự gen hoàn chỉnh. Đối với polypeptit, chiều dài làm ví dụ của trình tự polypeptit tham chiếu bao gồm ít nhất khoảng 16 axit amin, ít nhất khoảng 20 axit amin, ít nhất khoảng 25 axit amin, ít nhất khoảng 35 axit amin, ít nhất khoảng 50 axit amin, hoặc ít nhất khoảng 100 axit amin. Đối với các axit nucleic, chiều dài làm ví dụ của trình tự axit nucleic tham chiếu bao gồm ít nhất khoảng 50 nucleotit, ít nhất

khoảng 60 nucleotit, ít nhất khoảng 75 nucleotit, ít nhất khoảng 100 nucleotit, hoặc ít nhất khoảng 300 nucleotit, hoặc số nguyên bất kỳ gần bằng hoặc nằm trong khoảng này.

(b) Thuật ngữ "cửa sổ so sánh" đề cập đến các đoạn liền kề và cụ thể của trình tự polynucleotit hoặc polypeptit, trong đó trình tự polynucleotit hoặc polypeptit này có thể được so sánh với trình tự tham chiếu và trong đó phần trình tự polynucleotit hoặc polypeptit trong cửa sổ so sánh có thể có sự chèn đoạn, thay thế đoạn, hoặc làm khuyết đoạn (nghĩa là các khoảng trống) so với trình tự tham chiếu (không có sự chèn đoạn, thay thế đoạn, hoặc làm khuyết đoạn) để dóng thẳng hàng tối ưu hai trình tự. Các cửa sổ so sánh làm ví dụ có thể dài ít nhất 20 nucleotit hoặc axit amin liền kề, và tùy ý có thể là 30, 40, 50, 100 hoặc nhiều hơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng để tránh nhầm tính tương đồng cao với trình tự tham chiếu do việc đưa vào các khoảng trống trong trình tự polynucleotit hoặc polypeptit, điểm phạt khoảng trống thường được đưa vào và được trừ đi từ số lượng bắt cặp đúng.

(c) Các phương pháp dóng thẳng hàng trình tự để so sánh là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Phương pháp dóng thẳng hàng trình tự tối ưu để so sánh có thể được tiến hành bằng cách sử dụng thuật toán tương đồng cục bộ của Smith và Waterman, Adv. Appl. Math., 2: 482, 1981; bằng thuật toán dóng thẳng hàng tương đồng của Needleman và Wunsch, J. Mol. Biol., 48: 443, 1970; bằng phương pháp tìm kiếm tính tương tự của Pearson và Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 8: 2444, 1988; bằng các hệ thống được vi tính hóa của các thuật toán này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chương trình CLUSTAL trong PC/Gen của Intelligenetic, Mountain View, Calif., GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, và TFASTA trong chương trình Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr., Madison, Wi., USA; chương trình CLUSTAL được mô tả đầy đủ trong tài liệu: Higgins and Sharp, Gene, 73: 237-244, 1988; Corpet, et al., Nucleic Acids Research, 16:881-90, 1988; Huang, et al., Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; và Pearson, et al., Methods in

Molecular Biology, 24:7-331, 1994. Họ chương trình BLAST có thể được sử dụng để tìm kiếm tính tương tự cơ sở dữ liệu bao gồm: BLASTN dùng cho các trình tự truy vấn nucleotit dựa vào trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit; BLASTX dùng cho trình tự truy vấn nucleotit dựa vào trình tự cơ sở dữ liệu protein; BLASTP dùng cho trình tự truy vấn protein dựa vào trình tự cơ sở dữ liệu protein; TBLASTN dùng cho trình tự truy vấn protein dựa vào trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit; và TBLASTX dùng cho trình tự truy vấn nucleotit dựa vào trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit. Xem tài liệu: Current Protocols in Molecular Biology, Chapter 19, Ausubel, et al., Ed., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York, 1995. Toàn bộ các phiên bản mới của các chương trình nêu trên hoặc các chương trình mới chắc chắn sẽ trở nên có sẵn trong tương lai, và có thể được sử dụng với bản mô tả này.

(d) Thuật ngữ "tỷ lệ % đồng nhất" để chỉ giá trị được xác định bằng cách so sánh hai trình tự được dóng thẳng hàng tối ưu qua cửa sổ so sánh, trong đó phần trình tự polynucleotit hoặc polypeptit trong cửa sổ so sánh có thể có sự chèn đoạn, thay thế đoạn, hoặc làm khuyết đoạn (nghĩa là các khoảng trống) so với trình tự tham chiếu (không có sự chèn đoạn, thay thế đoạn, hoặc làm khuyết đoạn) để dóng thẳng hàng tối ưu hai trình tự. Tỷ lệ % này được tính bằng cách xác định số lượng vị trí trong đó gốc axit nucleic hoặc gốc axit amin giống nhau xuất hiện trong cả hai trình tự để thu được số lượng vị trí bắt cặp, chia số lượng vị trí bắt cặp này cho tổng số vị trí trong cửa sổ so sánh và nhân kết quả này với 100 để thu được tỷ lệ % đồng nhất trình tự.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng làm thuốc" để chỉ lượng globulin miễn dịch để điều trị cho đối tượng.

Thuật ngữ "axit amin phân cực" để chỉ axit amin ưa nước có mạch bên không mang điện tích ở độ pH sinh lý, nhưng có ít nhất một liên kết trong đó cặp electron dùng chung bởi hai nguyên tử được giữ gần hơn bởi một trong số các nguyên tử này. Các axit amin phân cực được mã hóa di truyền bao gồm Asn (N), Gln (Q) Ser (S) và Thr (T).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" để chỉ sinh vật là

người hoặc không phải người. Do đó, các phương pháp, globulin miễn dịch, và globulin miễn dịch liên hợp được mô tả ở đây có thể áp dụng cho cả bệnh và tình trạng bệnh ở người và thú y. Đối tượng có thể là "bệnh nhân", nghĩa là các sinh vật sống là người hoặc không phải người nhận được sự chăm sóc y tế đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc các sinh vật là người hoặc không phải người mắc bệnh chưa xác định được, đang được đánh giá về các dấu hiệu bệnh lý hoặc sự có mặt/không có mặt của tình trạng bệnh cụ thể.

Thuật ngữ "việc thay thế" để chỉ sự thay thế một gốc axit amin cho một gốc axit amin khác. Thuật ngữ "việc thay thế" bao gồm, ví dụ, đột biến sai nghĩa trong một hoặc nhiều cặp bazơ của ADN mã hóa gốc axit amin hoặc thiết kế protein để trao đổi một axit amin bằng một axit amin khác.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "việc điều trị" và các thuật ngữ tương tự để chỉ việc làm giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc tần suất của triệu chứng bệnh, triệt tiêu các triệu chứng bệnh và/hoặc nguyên nhân chính của các triệu chứng này, làm giảm tần suất hoặc khả năng của các triệu chứng bệnh và/hoặc nguyên nhân chính của chúng, và cải thiện hoặc chữa lành tổn thương do bệnh này gây ra, trực tiếp hoặc gián tiếp. Các bệnh làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư.

Thuật ngữ "nhóm phản ứng thiol" để chỉ chất phản ứng hoặc nhóm có thể tạo ra liên kết cộng hóa trị với nhóm thiol trong xystein.

Thuật ngữ "gốc Cys80 không được ghép cặp" để chỉ gốc Cys80 có mặt trong globulin miễn dịch có nhóm chức thiol không tham gia vào liên kết disulfua trong phân tử hoặc giữa các phân tử. Ví dụ, nhóm chức thiol của "gốc Cys80 không được ghép cặp" không tham gia vào liên kết disulfua với gốc Cys171.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đồng nhất 90% với" bao gồm ít nhất là đồng nhất 90%, đồng nhất 91%, đồng nhất 92%, đồng nhất 93%, đồng nhất 94%, đồng nhất 95%, đồng nhất 96%, đồng nhất 97%, đồng nhất 98%, đồng nhất 99%, hoặc đồng nhất 100% với đối tượng tham chiếu (ví dụ, trình tự sinh học).

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả: thể liên hợp dược chất kháng thể (antibody drug conjugate: ADC); tỷ lệ dược chất với kháng thể (drug-to- antibody ratio: DAR); vùng khung (frame work region: FWR); vùng quyết

định bổ sung (complementarity determining region: CDR); cacbonic anhydraza IX (carbonic anhydrase IX: CA9); mesothelin (mesothelin: MSLN); auristatin F (auristatin F: AuF); vùng chuỗi nặng biến đổi (variable heavy region: VH); vùng chuỗi nhẹ biến đổi (variable light region: VL); vùng biến đổi kapa (variable kappa: Vκ); thỏ (Rb; rabb); vùng ổn định gama (gamma constant region: Cγ); vùng ổn định kapa (kappa constant region: Cκ); kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody: mAb); gốc xystein ở vị trí axit amin 80 (cystein at amino acid position 80: Cys80).

Tạo ra globulin miễn dịch liên hợp

Sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, phương pháp này bao gồm các bước:

khử gắn mũ xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thu được từ thỏ, trong đó globulin miễn dịch này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kapa. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ của các globulin miễn dịch theo sáng chế thu được từ thỏ. Theo một số phương án, gốc Cys80 có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên của globulin miễn dịch của thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus.* Theo một số khía cạnh, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ trắng New Zealand (New Zealand White: NZW). Theo các khía cạnh khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ b9.

Các phương pháp làm ví dụ để khử gắn mũ Cys80 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm ủ globulin miễn dịch với chất đệm khử, sau đó ủ globulin miễn dịch với chất đệm oxy hóa. Các chất đệm khử bao gồm một hoặc nhiều chất khử. Các chất khử thích hợp bao gồm, ví dụ, xystein (bao gồm cả L-xystein và D-xystein), 2-mercaptoetylamin, Tris (2-carboxyetyl) phosphin, axit 2-mercaptoetansulfonic, axit 2-mercaptopropionic, hoặc kết hợp của chúng. Theo các phương án được ưu tiên, chất đệm khử có thể chứa chất khử nhẹ như xystein. Nồng độ

chất khử có thể nằm trong khoảng từ 0,2mM đến 100mM, từ khoảng 1mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 2mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 5mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 40mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 50mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 90mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 80mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 70mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 50mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 30mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 25mM, từ khoảng 0,2mM đến khoảng 10mM, hoặc từ khoảng 0,2mM đến khoảng 5mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 0,2mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 1mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 2mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 5mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 10mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 15mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 20mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 25mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 30mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 40mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 50mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 60mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 70mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 80mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 90mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 100mM.

Theo một số phương án, ví dụ, chất khử có thể chứa xystein với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 10mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa D-xystein với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 10mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa L-xystein với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 10mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa 2-mercaptoetylamin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa Tris (2-carboxyetyl) phosphin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,2mM đến khoảng 5mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa axit 2-mercaptoetansulfonic với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 20mM. Theo một số phương án, chất khử có thể chứa axit 2-mercaptopropionic với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 20mM.

Chất đệm khử còn có thể chứa các chất đệm như natri phosphat, kali phosphat, MOP, HEPES, natri borat, kali borat, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Nồng độ chất

đệm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 15mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 30mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 35mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 40mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 60mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 80mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 90mM, từ khoảng 10mM đến 80mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 60mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 40mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 30mM, hoặc từ khoảng 10mM đến khoảng 20mM.

Theo một số phương án, ví dụ, chất đệm khử có thể chứa natri phosphat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất đệm khử có thể chứa kali phosphat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất đệm khử có thể chứa MOPS với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất đệm khử có thể chứa HEPES với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất đệm khử có thể chứa natri borat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM. Theo một số phương án, chất đệm khử có thể chứa kali borat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM.

Chất đệm khử cũng có thể chứa chất tạo chelat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit etylendiamintetraaxetic (ethylenediaminetetraacetic acid: EDTA), axit dietylen triamin pentaaxetic (diethylene triamine pentaacetic acid: DTPA), hoặc hỗn hợp của chúng. Nồng độ thích hợp của chất tạo chelat này bao gồm nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 80mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 60mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 40mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 30mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 20mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 30mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 40mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 50mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 60mM đến khoảng 100mM, hoặc từ khoảng 80mM đến khoảng 100mM.

Khoảng pH thích hợp của chất đệm khử bao gồm từ khoảng 6,8 đến khoảng 8,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 6,8. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 6,9. Theo một số

phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,1. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,2. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,3. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,4. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,6. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,7. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,8. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 7,9. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm khử có thể bằng khoảng 8,0.

Globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng thời gian từ khoảng 12 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 18 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 30 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 36 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 42 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 48 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 54 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 60 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 90 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 84 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 78 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 72 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 66 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 60 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 54 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 42 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 36 giờ, hoặc từ khoảng 12 giờ đến khoảng 30 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 12 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 18 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 24 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 30 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 36 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 42 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 48 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 54 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 60 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể

được ủ với chất đệm khử trong khoảng 66 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 72 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 78 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 84 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 90 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng 96 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm khử trong khoảng thời gian dài hơn 96 giờ.

Các chất đệm oxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đệm gốc Tris, chất đệm gốc glutamin, chất đệm gốc arginin hoặc chất đệm gốc axit amin khác, hoặc chất đệm gốc amin bậc một. Nồng độ của chất đệm oxy hóa có thể nằm trong khoảng từ khoảng 20mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 40mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 60mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 80mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 80mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 60mM, hoặc từ khoảng 20mM đến khoảng 40mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 20mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 25mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 30mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 40mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 50mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 60mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 70mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 80mM. Nồng độ chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 90mM. Nồng độ chất khử có thể bằng khoảng 100mM.

Globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng thời gian từ khoảng 24 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 30 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 36 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 42 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 48 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 54 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 60 giờ đến khoảng 96 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 90 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 84 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 78 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 72 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 66 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 60 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 54 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 42 giờ, hoặc từ khoảng 24 giờ đến khoảng 36 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn

dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 24 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 30 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 36 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 42 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 48 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 54 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 60 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 66 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 72 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 78 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 84 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 90 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng 96 giờ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được ủ với chất đệm oxy hóa trong khoảng thời gian dài hơn 96 giờ.

Khoảng pH thích hợp của chất đệm oxy hóa bao gồm từ khoảng 7,5 đến 9,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 7,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 7,6. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 7,7. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 7,8. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 7,9. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,1. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,2. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,3. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,4. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,6. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,7. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,8. Theo

một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 8,9. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm oxy hóa có thể bằng khoảng 9,0.

Phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước cố định globulin miễn dịch trên nền trước khi ủ với chất khử và rửa giải globulin miễn dịch ra khỏi nền này sau khi ủ với chất đệm oxy hóa. Các nền thích hợp bao gồm bề mặt bất kỳ mà globulin miễn dịch có thể gắn kết vào và được rửa giải ra khỏi đó, các nền này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein A, protein G, protein L, kháng thể kháng Fab, kháng thể kháng Fc, nền có ái lực gốc kháng Mab, và nhựa trao đổi cation mạnh. Theo một số phương án, nền có thể là protein A. Theo một số phương án, nền có thể là protein G. Theo một số phương án, nền có thể là protein L. Theo một số phương án, nền có thể chứa kháng thể kháng Fab. Theo một số phương án, nền có thể chứa kháng thể kháng Fc. Theo một số phương án, nền có thể chứa kháng thể kháng MAb. Theo một số phương án, nền có thể chứa nhựa trao đổi cation mạnh.

Các phương pháp để khử gắn mũ globulin miễn dịch theo sáng chế có thể bao gồm các bước: làm cân bằng nền; cố định globulin miễn dịch trên nền này; ủ globulin miễn dịch đã cố định trên nền này với chất đệm khử để loại bỏ nhóm gắn mũ; ủ globulin miễn dịch đã cố định trên nền với chất đệm oxy hóa; rửa giải globulin miễn dịch ra khỏi nền, và làm trung hòa globulin miễn dịch.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chất đệm, nồng độ, độ pH, và thời gian để rửa giải globulin miễn dịch ra khỏi nền sẽ phụ thuộc, ít nhất một phần, vào nền này. Ví dụ, trong các phương án trong đó nền là protein A, globulin miễn dịch có thể được rửa giải ra khỏi protein A bằng cách sử dụng glyxin (ví dụ, nồng độ 0,1M ở độ pH bằng 2,9). Theo một số phương án, bước rửa giải có thể được thực hiện trong chất đệm có độ pH thấp.

Bước trung hòa globulin miễn dịch có thể bao gồm việc ủ globulin miễn dịch trong chất đệm gốc Tris, chất đệm gốc natri phosphat, hoặc chất đệm gốc kali phosphat (sau đây được gọi là "chất đệm trung hòa"). Chất đệm trung hòa này có thể có nồng độ từ khoảng 0,5M đến khoảng 2M, và độ pH nằm từ khoảng 8,0 đến khoảng 9,5.

Bước liên hợp có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hợp chất phản ứng thiol trong dung dịch hoà tan và ủ hợp chất phản ứng thiol đã hòa tan với globulin miễn

dịch trong chất đệm liên hợp.

Các hợp chất phản ứng thiol không tan trong nước có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất gốc maleimit, các dung dịch hòa tan thích hợp bao gồm các dung môi hữu cơ, trộn lẫn được với nước như dimetylsulfoxit (dimethylsulfoxide: DMSO). Đối với các hợp chất phản ứng thiol tan trong nước, các dung dịch hòa tan thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước hoặc dung dịch nước đệm như nước muối đệm phosphat, độ pH bằng 7,2 (1 x PBS).

Nồng độ thích hợp của các hợp chất phản ứng thiol bao gồm từ khoảng 5mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 25mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 40mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 55mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 70mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 90mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 75mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 60mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 50mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 40mM, hoặc từ khoảng 10mM đến khoảng 30mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 10mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 20mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 30mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 40mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 50mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 60mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 70mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 80mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 90mM. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất phản ứng thiol có thể bằng khoảng 100mM.

Nồng độ thích hợp của globulin miễn dịch bao gồm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, từ khoảng 0,5 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, từ khoảng 1 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, từ khoảng 10 mg/ml đến khoảng 20 mg/ml, từ khoảng 0,1 mg/ml đến 15 mg/ml, từ khoảng 0,1 mg/ml đến 12 mg/ml, từ khoảng 0,1 mg/ml đến 10 mg/ml, từ khoảng 0,1 mg/ml đến 5 mg/ml, hoặc từ khoảng 0,1 mg/ml đến 2 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 0,1 mg/ml. Theo một số phương án,

nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 0,5 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 1 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 2 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 5 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 10 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 15 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ globulin miễn dịch có thể bằng khoảng 20 mg/ml.

Tỷ lệ thích hợp của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 3:1 đến 20:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 3:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 4:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 10:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 11:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 12:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 13:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 14:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 15:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 16:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 17:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 19:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch có thể bằng 20:1.

Bước ủ có thể được thực hiện trong nhiều chất đệm liên hợp thích hợp bao gồm, ví dụ, 1xPBS, độ pH = 7,2, natri phosphat, kali phosphat, natri borat, và HEPES,

v.v.. Nồng độ của chất đệm liên hợp bao gồm nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 5mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 20mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 30mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 45mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 60mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 75mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 90mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 75mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 60mM, từ khoảng 10mM đến khoảng 45mM, hoặc từ khoảng 10mM đến khoảng 30mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 10mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 20mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 30mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 40mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 50mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 60mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 70mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 80mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 90mM. Theo một số phương án, nồng độ chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 100mM.

Chất đệm liên hợp có thể còn chứa natri clorua. Nồng độ thích hợp của natri clorua bao gồm nằm trong khoảng từ khoảng 0mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 25mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 50mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 75mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 100mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 150mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 200mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 250mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 300mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 350mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 400mM đến khoảng 500mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 400mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 350mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 300mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 250mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 200mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 150mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 100mM, từ khoảng 0mM đến khoảng 50mM, hoặc từ khoảng 0mM đến khoảng 25mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 25mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 50mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 75mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng

khoảng 100mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 150mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 200mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 250mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 300mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 350mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 400mM. Theo một số phương án, nồng độ natri clorua có thể bằng khoảng 500mM.

Độ pH của chất đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng từ khoảng 6,5 đến 8,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 6,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 6,6. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 6,7. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 6,8. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 6,9. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,1. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,2. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,3. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,4. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,5. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,6. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,7. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,8. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 7,9. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,0. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,1. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,2. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,3. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,4. Theo một số phương án, độ pH của chất đệm liên hợp có thể bằng khoảng 8,5.

Để tạo thuận lợi cho độ tan của hợp chất phản ứng thiol trong chất đệm liên hợp, nồng độ cuối của dung môi hữu, trộn lẫn được với nước trong chất đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 20%, từ khoảng 2% đến khoảng

20%, từ khoảng 5% đến khoảng 20%, từ khoảng 8% đến khoảng 20%, từ khoảng 11% đến khoảng 20%, từ khoảng 16% đến khoảng 20%, từ khoảng 0% đến khoảng 18%, từ khoảng 0% đến khoảng 15%, từ khoảng 0% đến khoảng 12%, từ khoảng 0% đến khoảng 10%, từ khoảng 0% đến khoảng 8%, từ khoảng 0% đến khoảng 6%, hoặc từ khoảng 0% đến khoảng 2%.

Chất đệm liên hợp có thể còn chứa propylen glycol để tạo điều kiện thuận lợi cho độ tan của hợp chất phản ứng thiol trong chất đệm liên hợp. Nồng độ thích hợp của propylen glycol bao gồm từ khoảng 10% đến khoảng 50%, từ khoảng 20% đến khoảng 50%, từ khoảng 30% đến khoảng 50%, từ khoảng 40% đến khoảng 50%, từ khoảng 10% đến khoảng 40%, từ khoảng 10% đến khoảng 30%, hoặc từ khoảng 10% đến khoảng 20%. Theo một số phương án, nồng độ propylen glycol có thể bằng khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ propylen glycol có thể bằng khoảng 20%. Theo một số phương án, nồng độ propylen glycol có thể bằng khoảng 30%. Theo một số phương án, nồng độ propylen glycol có thể bằng khoảng 40%. Theo một số phương án, nồng độ propylen glycol có thể bằng khoảng 50%.

Chất đệm liên hợp có thể còn chứa chất tẩy rửa không ion để tạo điều kiện thuận lợi cho độ tan của globulin miễn dịch liên hợp trong chất đệm liên hợp. Các chất tẩy rửa không ion làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat-20 hoặc polysorbat-80. Nồng độ thích hợp của chất tẩy rửa không ion bao gồm nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,3% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,5% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,7% đến khoảng 1%, từ khoảng 0% đến khoảng 0,8%, từ khoảng 0% đến khoảng 0,6%, từ khoảng 0% đến khoảng 0,4%, hoặc từ khoảng 0% đến khoảng 0,2%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,1%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,2%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,3%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,4%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,5%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,6%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,7%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,8%. Theo một số phương án,

nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 0,9%. Theo một số phương án, nồng độ chất tẩy rửa không ion có thể bằng khoảng 1,0%.

Bước ủ có thể được thực hiện trong khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 6 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 12 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 24 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 30 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 36 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 42 giờ đến khoảng 48 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 42 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 36 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 30 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 24 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 18 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 12 giờ, hoặc từ khoảng 2 giờ đến khoảng 6 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 2 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 6 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 12 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 18 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 24 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 30 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 36 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 42 giờ. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện trong 48 giờ.

Nhiệt độ của bước ủ có thể nằm trong khoảng từ khoảng 18°C đến 37°C, từ khoảng 20°C đến 37°C, từ khoảng 22°C đến 37°C, từ khoảng 24°C đến 37°C, từ khoảng 26°C đến 37°C, từ khoảng 28°C đến 37°C, từ khoảng 30°C đến 37°C, từ khoảng 32°C đến 37°C, từ khoảng 34°C đến 37°C, từ khoảng 18°C đến 34°C, từ khoảng 18°C đến 32°C, từ khoảng 18°C đến 30°C, từ khoảng 18°C đến 28°C, từ khoảng 18°C đến 26°C, hoặc từ khoảng 18°C đến 24°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 18°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 20°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 22°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 24°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 26°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 28°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 30°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 32°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ 34°C. Theo một số phương án, bước ủ có thể được thực hiện ở nhiệt độ

37°C.

Các hợp chất phản ứng thiol không liên hợp có thể được tách ra khỏi globulin miễn dịch liên hợp bằng phương pháp sắc ký loại muối bằng cách sử dụng nhiều nhựa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhựa G-25, nhựa G-50, Biogel P10, hoặc các nhựa khác có giới hạn loại trừ nằm trong khoảng từ 5000 đến 10000 Da. Phương pháp sắc ký có thể được thực hiện ở dạng cột hoặc dạng cột quay, tùy theo quy mô. Các chất đệm thích hợp dùng để loại muối bao gồm, ví dụ, 1xPBS, natri phosphat, kali phosphat, natri borat, hoặc các chất đệm gốc HEPES có thể là chất thay thế cho 1x PBS.

Trong một phương án ví dụ, bước liên hợp có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hợp chất phản ứng thiol gốc maleimido trong dimetylsulfoxit (DMSO) 100% với nồng độ cuối của hợp chất phản ứng thiol bằng 10mM. Sau đó, hợp chất phản ứng thiol đã hòa tan có thể được ủ với globulin miễn dịch ở nồng độ globulin miễn dịch bằng 5 mg/ml trong 1xPBS, độ pH bằng 7,2 với tỷ lệ mol của hợp chất phản ứng thiol:globulin miễn dịch bằng 5:1 và được trộn kỹ. Bước ủ có thể được thực hiện trong 24 giờ ở nhiệt độ 22°C. Hợp chất phản ứng thiol không liên hợp có thể được loại bỏ ra khỏi globulin miễn dịch liên hợp bằng phương pháp sắc ký loại muối bằng cách sử dụng nhựa G-25 với 1x PBS làm chất đệm rửa giải.

Tốt hơn, nếu hợp chất phản ứng thiol được liên hợp với gốc Cys80 qua nhóm phản ứng thiol. Các nhóm phản ứng thiol bao gồm haloaxetyl, maleimit, aziridin, acryloyl, chất aryl hóa, vinylsulfon, pyridyl disulfua, TNB-thiol và chất khử disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là maleimit. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là haloaxetyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là aziridin. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là acryloyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là chất aryl hóa. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là vinylsulfon. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là pyridyl disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là TNB-thiol. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là chất khử disulfua.

Các nhóm phản ứng thiol có thể thu được từ nhiều chất phản ứng thích hợp bao gồm iodoaxetamit, maleimit, benzyl halogenua và bromometylketon, các nhóm này có

thể phản ứng bằng cách S-alkyl hóa thiol để tạo ra các sản phẩm thioete ổn định.

Nhóm phản ứng thiol có thể được gắn kết với nhóm liên kết. Các nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết làm ví dụ bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal, và nhóm liên kết gốc ketal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết không thể cắt được. Các nhóm liên kết không thể cắt được thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (polyethylene glycol: PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, nhóm liên kết có thể là PEG. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết có thể cắt được thích hợp bao gồm, ví dụ, valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết gốc axetal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết gốc ketal. Các ví dụ về nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị với nhóm phản ứng thiol được đưa ra, ví dụ, trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 20140050746.

Hợp chất phản ứng thiol có thể còn chứa tác nhân chức năng. Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, và dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất phát huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là thuốc nhuộm huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là polypeptit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là globulin miễn dịch. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất kháng sinh. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là axit nucleic (như ADN hoặc ARN). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là nuclit phóng xạ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là nhóm liên kết hóa học (ví dụ, dibenzylxyclooctyn (DBCO) hoặc azit). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là phân tử nhỏ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất tạo chelat (ví dụ, DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA, ngoài các chất khác). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là lipit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là hỗn

hợp của tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân chức năng đã liệt kê trên đây.

Hợp chất phản ứng thiol (nghĩa là hợp chất phản ứng thiol thứ nhất) có thể được gắn kết với hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hợp chất phản ứng thiol thứ hai này được gắn kết với globulin miễn dịch thứ hai có vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80^2"), trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai được gắn kết với gốc Cys80^2. Ví dụ, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể có nhóm liên kết hóa học thứ nhất và thứ hai lần lượt làm tác nhân chức năng thứ nhất và thứ hai. Các nhóm liên kết hóa học thứ nhất và thứ hai có thể được gắn kết với nhau bằng nhiều cách thích hợp bao gồm, ví dụ, bằng phương pháp hóa học Click.

Theo các phương án được ưu tiên, gốc Cys80 có thể không được ghép cặp. Các cách thích hợp để không ghép cặp gốc Cys80 bao gồm, ví dụ, khảm hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 với vùng ổn định có gốc axit amin khác với gốc xystein ở vị trí 171.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trên globulin miễn dịch được khảm. Do đó, theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể là globulin miễn dịch được khảm. Theo các phương án trong đó globulin miễn dịch được khảm, phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp có thể bao gồm các bước: khử gắn mũ Cys80 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được khảm, trong đó globulin miễn dịch được khảm này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Theo phương án khác, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước khảm hóa globulin miễn dịch, trước khi khử gắn mũ. Ví dụ, phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp có thể bao gồm các bước: khảm hóa globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc Cys80; khử gắn mũ Cys80; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện đối với globulin miễn dịch được làm tương thích với người. Do đó, theo một số phương án, globulin miễn

dịch có thể là globulin miễn dịch được làm tương thích với người. Theo các phương án trong đó globulin miễn dịch được làm tương thích với người, phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp có thể bao gồm các bước: khử gắn mũ Cys80 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được làm tương thích với người, trong đó globulin miễn dịch được làm tương thích với người này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Theo phương án khác, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước chứa làm cho globulin miễn dịch giống với của người trước khi khử gắn mũ. Ví dụ, phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp có thể bao gồm các bước: làm cho globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống với của người, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc Cys80; khử gắn mũ Cys80; và liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys. Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng alanin ("Ala83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng valin ("Val83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng isoleuxin ("Ile83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng threonin ("Thr83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng arginin ("Arg83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng asparagin ("Asn83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng axit aspartic ("Asp83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng axit glutamic ("Glu83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin

ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng glutamin ("Gln83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng glyxin ("Gly83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng histidin ("His83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng leuxin ("Leu83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng methionin ("Met83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng prolin ("Pro83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng serin ("Ser83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng tryptophan ("Trp83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế phenylalanin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ bằng tyrosin ("Tyr83"). Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 bằng axit amin phân cực hoặc kỵ nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alanin, valin, isoleuxin, hoặc threonin.

Gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí axit amin 83 kết hợp với phương pháp khử gắn mũ của sáng chế có thể làm giảm mức độ kết tụ, và làm tăng hiệu quả liên hợp gốc Cys80, của globulin miễn dịch. Mức độ kết tụ thích hợp của globulin miễn dịch có thể đạt được bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 7%, nhỏ hơn khoảng 10%, nhỏ hơn khoảng 12%, nhỏ hơn khoảng 15%, nhỏ hơn khoảng 17%, nhỏ hơn khoảng 20%, nhỏ hơn khoảng 22%, hoặc nhỏ hơn khoảng 25%. Hiệu quả liên hợp thích hợp đạt được bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm, ví dụ, lớn hơn khoảng 70%, lớn hơn khoảng 73%, lớn hơn khoảng 76%, lớn hơn khoảng 79%, lớn hơn khoảng 82%, lớn hơn khoảng 85%, lớn hơn khoảng 88%, lớn hơn khoảng 91%, lớn hơn khoảng 94%, lớn hơn khoảng 97%, hoặc lớn hơn khoảng 99%.

Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên

Sáng chế cũng đề xuất ở đây phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, phương pháp này bao gồm bước ủ globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất với globulin miễn dịch liên hợp thứ hai để tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, trong đó:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80[1]") trong đó gốc Cys80[1] được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất; và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80[2]") trong đó gốc Cys80[2] được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm các phân tử gắn kết kháng nguyên đa hóa trị và/hoặc đa đặc hiệu. Ví dụ, các phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm các phân tử gắn kết kháng nguyên hóa trị hai, hóa trị ba, và hóa trị bốn có tính đặc hiệu đơn hoặc đặc hiệu kép. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị hai và tính đặc hiệu đơn. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị hai và tính đặc hiệu kép. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị ba và tính đặc hiệu đơn. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị ba và tính đặc hiệu kép. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị bốn và tính đặc hiệu đơn. Theo một số khía cạnh, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể có hóa trị bốn và tính đặc hiệu kép. Theo một số khía cạnh, hóa trị có thể lớn hơn bốn. Theo một số khía cạnh, tính đặc hiệu có thể lớn hơn tính đặc hiệu kép.

Các gốc Cys80[1], Cys80[2], hoặc cả hai gốc này, có thể không được ghép cặp. Các cách thích hợp để không ghép cặp gốc Cys80 bao gồm, ví dụ, khảm hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 với vùng ổn định có gốc axit amin khác với xystein ở vị trí 171.

Theo một số khía cạnh, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước khử gắn mũ Cys80[1]. Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể còn bao gồm bước khử gắn mũ Cys80[2]. Theo các khía cạnh khác, phương pháp này có thể còn bao gồm bước khử gắn mũ Cys80[1] và Cys80[2].

Bước khử gắn mũ có thể bao gồm việc ủ globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, với chất đệm khử, sau đó ủ globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, với chất đệm oxy hóa. Theo một số khía cạnh của phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, bước khử gắn mũ có thể còn bao gồm việc cố định globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai trên nền trước khi ủ với chất đệm khử và rửa giải globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai ra khỏi nền sau khi ủ với chất đệm oxy hóa.

Các điều kiện khử gắn mũ và liên hợp thích hợp bao gồm chất đệm khử, chất đệm oxy hóa, nồng độ, độ pH, thời gian và nền, đã được bộc lộ trong phần "*tạo ra globulin miễn dịch liên hợp*" và cũng có thể áp dụng ở đây.

Theo một số khía cạnh, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất này chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất. Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể còn bao gồm bước liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ hai này chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai. Theo các khía cạnh khác nữa, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$ và hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm cả bước khử gắn mũ và bước liên hợp. Ví dụ, trước bước ủ, phương pháp này có thể còn bao gồm các bước:

khử gắn mũ $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể được khảm. Ngược lại, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước khảm hóa globulin miễn dịch thứ nhất, khảm hóa globulin miễn dịch

thứ hai, hoặc khảm hóa cả globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai. Ví dụ, và không dự định làm giới hạn, trước bước ủ, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước:

khảm hóa globulin miễn dịch thứ nhất chứa gốc $Cys80^1$ để tạo ra globulin miễn dịch khảm thứ nhất;

khảm hóa globulin miễn dịch thứ hai chứa gốc $Cys80^2$ để tạo ra globulin miễn dịch khảm thứ hai;

khử gắn mũ $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, hoặc cả hai bước này, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể được làm tương thích với người. Ngược lại, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước làm cho globulin miễn dịch thứ nhất giống với của người, làm cho globulin miễn dịch thứ hai giống với của người, hoặc làm cho cả globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai giống với của người. Ví dụ, và không dự định làm giới hạn, trước bước ủ, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước:

làm cho globulin miễn dịch thứ nhất chứa gốc $Cys80^1$ giống với của người để tạo ra globulin miễn dịch thứ nhất được làm tương thích với người;

làm cho globulin miễn dịch thứ hai chứa gốc $Cys80^2$ giống với của người để tạo ra globulin miễn dịch thứ hai được làm tương thích với người;

khử gắn mũ $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, hoặc cả hai, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Tốt hơn, nếu các hợp chất phản ứng thiol thứ nhất và thứ hai lần lượt được liên hợp với gốc $Cys80^1$ và $Cys80^2$, qua nhóm phản ứng thiol thứ nhất và nhóm phản ứng thiol thứ hai. Các nhóm phản ứng thiol thích hợp bao gồm haloaxetyl, maleimit,

aziridin, acryloyl, chất aryl hóa, vinylsulfon, pyridyl disulfua, TNB-thiol và chất khử disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là maleimit. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là haloaxetyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là aziridin. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là acryloyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là chất aryl hóa. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là vinylsulfon. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là pyridyl disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là TNB-thiol. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là chất khử disulfua.

Nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này có thể được gắn kết với nhóm liên kết. Theo một số khía cạnh, nhóm phản ứng thiol thứ nhất có thể được gắn kết với nhóm liên kết ("nhóm liên kết thứ nhất"). Theo một số khía cạnh, nhóm phản ứng thiol thứ hai có thể được gắn kết với nhóm liên kết ("nhóm liên kết thứ hai"). Theo các khía cạnh khác nữa, nhóm phản ứng thiol thứ nhất có thể được gắn kết với nhóm liên kết thứ nhất và nhóm phản ứng thiol thứ hai có thể được gắn kết với nhóm liên kết thứ hai. Các nhóm liên kết thứ nhất và thứ hai thích hợp có thể là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết thứ nhất và thứ hai làm ví dụ bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal, và nhóm liên kết gốc ketal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết không thể cắt được. Các nhóm liên kết không thể cắt được thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là PEG. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết có thể cắt

được thích hợp bao gồm, ví dụ, valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này có thể là nhóm liên kết gốc axetal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết gốc ketal. Ví dụ về các nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị với nhóm phản ứng thiol được nêu trong, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 20140050746.

Hợp chất phản ứng thiol thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai hợp chất này, có thể còn chứa tác nhân chức năng. Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể còn chứa tác nhân chức năng ("tác nhân chức năng thứ nhất"). Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể còn chứa tác nhân chức năng ("tác nhân chức năng thứ hai"). Theo khía cạnh khác nữa, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể còn chứa tác nhân chức năng thứ hai.

Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết hóa học. Tốt hơn, nếu nhóm liên kết hóa học của hợp chất phản ứng thiol thứ nhất ("nhóm liên kết hóa học thứ nhất") và nhóm liên kết hóa học của hợp chất phản ứng thiol thứ hai ("nhóm liên kết hóa học thứ hai") có thể được liên kết. Ví dụ, và không dự định làm giới hạn, một trong số các nhóm liên kết hóa học thứ nhất và thứ hai có thể là dibenzylxyclooctyn (DBCO) và nhóm còn lại trong số các nhóm liên kết hóa học thứ nhất hoặc thứ hai có thể là azit. Theo một số phương án, ví dụ, nhóm liên kết hóa học thứ nhất có thể là DBCO và nhóm liên kết hóa học thứ hai có thể là azit. Ngược lại, nhóm liên kết hóa học thứ nhất có thể là azit và nhóm liên kết hóa học thứ hai có thể là DBCO. DBCO và azit có thể được liên kết, quá trình này tạo ra sự liên hợp của globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai. Ví dụ, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể được liên hợp với nhau bằng phương pháp hóa học Click.

Theo một phương án làm ví dụ, các hợp chất phản ứng thiol có thể bao gồm maleimido-PEG4-azit và maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn. Theo một số khía cạnh, ví dụ, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể là maleimido-PEG4-azit và hợp

chất phản ứng thiol thứ hai có thể là maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn. Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể là maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể là maleimido-PEG4-azit.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể là Fab. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể là Fab ("Fab thứ nhất"). Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ hai có thể là Fab ("Fab thứ hai"). Theo các phương án khác nữa, globulin miễn dịch thứ nhất có thể là Fab thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể là Fab thứ hai.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước tạo ra Fab thứ nhất, Fab thứ hai, hoặc cả hai Fab này, trước bước ủ. Các kỹ thuật thích hợp để tạo ra Fab là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, cắt globulin miễn dịch hoàn chỉnh hoặc một phần globulin miễn dịch để tạo ra Fab hoặc biểu hiện tái tổ hợp globulin miễn dịch dưới dạng Fab. Ví dụ, trước bước ủ, phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên có thể còn bao gồm các bước:

cắt globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, bằng papain để tạo ra Fab thứ nhất, Fab thứ hai, hoặc Fab thứ nhất và thứ hai, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất chứa chuỗi nặng thứ nhất và chuỗi nhẹ thứ nhất, chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$"), và trong đó globulin miễn dịch thứ hai chứa chuỗi nặng thứ hai và chuỗi nhẹ thứ hai, chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$"); hoặc

biểu hiện tái tổ hợp Fab thứ nhất chứa chuỗi nặng thứ nhất và chuỗi nhẹ thứ nhất có gốc xystein ở vị trí 80 ($Cys80^1$), biểu hiện tái tổ hợp Fab thứ hai chứa chuỗi nặng thứ hai và chuỗi nhẹ thứ hai có gốc xystein ở vị trí 80 ($Cys80^2$), hoặc cả hai bước này;

và liên hợp Fab thứ nhất ở gốc $Cys80^1$ với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất để tạo ra Fab liên hợp thứ nhất, liên hợp Fab thứ hai ở gốc $Cys80^2$ với hợp chất phản ứng thiol thứ hai để tạo ra Fab liên hợp thứ hai, hoặc cả hai bước này.

Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên có thể còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất bằng gốc axit amin

khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys. Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên có thể còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys. Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên có thể còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys và thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys.

Theo một số khía cạnh, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng alanin ("Ala83"), valin ("Val83"), isoleuxin ("Ile83"), threonin ("Thr83"), arginin ("Arg83"), asparagin ("Asn83"), axit aspartic ("Asp83"), axit glutamic ("Glu83"), glutamin ("Gln83"), glyxin ("Gly83"), histidin ("His83"), leuxin ("Leu83"), methionin ("Met83"), prolin ("Pro83"), serin ("Ser83"), tryptophan ("Trp83"), hoặc tyrosin ("Tyr83").

Axit amin ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể giống như axit amin ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai. Ngược lại, axit amin ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể khác với axit amin phân cực hoặc kỵ nước ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai. Axit amin ở vị trí 83 khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và/hoặc axit amin ở vị trí 83 khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là axit amin phân cực hoặc kỵ nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alanin, valin, isoleuxin, hoặc threonin. Theo một số khía cạnh, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng valin ("Val83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng isoleuxin ("Ile83"). Theo một số khía cạnh, phương pháp này có thể bao gồm bước

thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng threonin ("Thr83"). Axit amin phân cực hoặc kỵ nước ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể giống hoặc khác với axit amin phân cực hoặc kỵ nước ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai.

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kapa. Theo một số phương án, gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này, có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai thu được từ thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc cả hai vùng này, có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus.* Theo một số khía cạnh, ví dụ, (các) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ trắng New Zealand (NZW). Theo các khía cạnh khác, (các) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ b9.

Các thành phần globulin miễn dịch của globulin miễn dịch liên hợp

Sáng chế đề xuất ở đây globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83.

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kapa. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ này thu được từ thỏ. Theo một số phương án, gốc Cys80 có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên của globulin miễn dịch của thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus.* Theo một số khía cạnh, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ trắng New Zealand (NZW). Theo các khía cạnh khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ b9.

Axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 bao gồm alanin ("Ala83"), valin ("Val83"), isoleuxin ("Ile83"), threonin ("Thr83"), arginin ("Arg83"), asparagin ("Asn83"), axit aspartic ("Asp83"), axit glutamic ("Glu83"), glutamin ("Gln83"), glyxin ("Gly83"), histidin ("His83"), leuxin ("Leu83"),

methionin ("Met83"), prolin ("Pro83"), serin ("Ser83"), tryptophan ("Trp83"), hoặc tyrosin ("Tyr83").

Theo một số phương án, axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 có thể là axit amin phân cực hoặc kỵ nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alanin, valin, isoleuxin, hoặc threonin. Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là alanin ("Ala83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là valin ("Val83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là isoleuxin ("Ile83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là threonin ("Thr83").

Gốc Cys80 có thể không được ghép cặp. Ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể được khảm với vùng ổn định có gốc axit amin khác với gốc xystein ở vị trí 171.

Tốt hơn, nếu gốc Cys80 được khử gắn mũ.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được khảm. Theo phương án khác, các globulin miễn dịch có thể được làm tương thích với người.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-

huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92),

zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người bao gồm:

a. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:146, 148, và 150, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi155D5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:224, 226, và 228;

b. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:152, 154, và 156, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu

lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:254, 256, và 258, zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:260, 262, và 264, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 290, 292, và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 308, 310, và 312;

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 164, 166, và 168 và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1E4LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 320, 322, và 324;

d. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu1E4HC như được nêu lần lượt trong các trình tự SEQ ID NO:170, 172, và 174, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:332, 334, và 336;

e. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:212, 214, và 216 và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi166B3LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc

f. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:218, 220, và 222, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:398, 400, và 402.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ

có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người bao gồm vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:158, 160, và 162, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:314, 316, và 318.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin của người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin của người bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với

các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin của người bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ

ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin của người bao gồm:

a. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:176, 178, và 180, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi33O11LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:338, 340, và 342;

b. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:182, 184, và 186, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:350, 352, và 354 hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:356, 358, và 360;

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi324O5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:188, 190, và 192, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi324O5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:362, 364, và 366;

d. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi178F16HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:194, 196, và 198, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi178F16LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:368, 370, và 372;

e. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi237N18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:200, 202, và 204, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi237N18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:374, 376, và 378 tương ứng; hoặc

f. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi383I18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:206, 208, và 210, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi383I18LC như được nêu lần lượt là các

trình tự SEQ ID NO:380, 382, và 384.

Globulin miễn dịch liên hợp

Sáng chế còn đề xuất globulin miễn dịch liên hợp chứa globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch được bộc lộ ở đây, trong đó gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp bao gồm globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc Cys80 và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, trong đó gốc Cys80 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể có gốc Cys80 và axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83.

Globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ này thu được từ thỏ. Theo một số phương án, gốc Cys80 có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên của globulin miễn dịch của thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus.* Theo một số khía cạnh, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ trắng New Zealand (NZW). Theo các khía cạnh khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ b9.

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể có gốc Cys80 và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83. Axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 bao gồm alanin ("Ala83"), valin ("Val83"), isoleuxin ("Ile83"), threonin ("Thr83"), arginin ("Arg83"), asparagin ("Asn83"), axit aspartic ("Asp83"), axit glutamic ("Glu83"), glutamin ("Gln83"), glyxin ("Gly83"), histidin ("His83"), leuxin ("Leu83"), methionin ("Met83"), prolin ("Pro83"), serin ("Ser83"), tryptophan ("Trp83"), hoặc tyrosin ("Tyr83"). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể có gốc Cys80 và axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83. Các axit amin phân cực hoặc kỵ nước thích hợp bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, alanin, valin, isoleuxin, hoặc threonin. Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là alanin ("Ala83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là valin ("Val83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là isoleuxin ("Ile83"). Theo một số khía cạnh, axit amin phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe ở vị trí 83 là threonin ("Thr83").

Gốc Cys80 có thể không được ghép cặp. Ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể được khảm với vùng ổn định có gốc axit amin khác với gốc xystein ở vị trí 171.

Tốt hơn, nếu gốc Cys80 được khử gắn mũ.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được khảm. Theo phương án khác, globulin miễn dịch có thể được làm tương thích với người.

Tốt hơn, nếu hợp chất phản ứng thiol được liên hợp với gốc Cys80 qua nhóm phản ứng thiol. Các nhóm phản ứng thiol bao gồm haloaxetyl, maleimit, aziridin, acryloyl, chất aryl hóa, vinylsulfon, pyridyl disulfua, TNB-thiol và chất khử disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là maleimit. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là haloaxetyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là aziridin. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là acryloyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là chất aryl hóa. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là vinylsulfon. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là pyridyl disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là TNB-thiol. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol có thể là chất khử disulfua.

Nhóm phản ứng thiol có thể được gắn kết với nhóm liên kết. Các nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết làm ví dụ bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal, và nhóm liên kết gốc ketal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết không thể cắt được. Các nhóm liên kết không thể cắt được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, nhóm liên kết có thể là PEG. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết có thể cắt được thích hợp bao gồm, ví dụ,

valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết gốc axetal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết có thể là nhóm liên kết gốc ketal. Ví dụ về các nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị với nhóm phản ứng thiol được mô tả, ví dụ, trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 20140050746.

Hợp chất phản ứng thiol có thể còn chứa tác nhân chức năng. Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, và dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất phát huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là thuốc nhuộm huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là polypeptit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là globulin miễn dịch. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất kháng sinh. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là axit nucleic (như ADN hoặc ARN). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là nuclit phóng xạ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là nhóm liên kết hóa học (ví dụ, dibenzylxyclooctyn (DBCO) hoặc azit). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là phân tử nhỏ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là chất tạo chelat (ví dụ, DOTA, CHX-A”-DTPA, NOTA, ngoài các chất khác). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là lipit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là hỗn hợp của tác nhân chức năng bất kỳ trong số các tác nhân chức năng đã liệt kê trên đây.

Theo đó, sáng chế đề xuất globulin miễn dịch liên hợp bao gồm: thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-chất phát huỳnh quang, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-thuốc nhuộm huỳnh quang, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-polypeptit, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-globulin miễn dịch, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-chất kháng sinh, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-axit nucleic, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-nuclit phóng xạ, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-nhóm liên kết hóa học, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-phân tử nhỏ, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-chất tạo chelat, thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-lipit, và thể liên hợp Cys80 globulin miễn dịch-dược chất.

Globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch được bộc lộ ở đây có thể được liên hợp với tác nhân chức năng bất kỳ trong số các tác nhân chức năng được bộc lộ ở đây. Ví dụ, globulin miễn dịch liên hợp có thể chứa globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người và chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-chất phát huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-thuốc nhuộm huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-polypeptit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-globulin miễn dịch. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-chất kháng sinh. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-axit nucleic. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-nhóm liên kết hóa học. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys8 CA9-phân tử nhỏ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-chất tạo chelat. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-lipit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-dược chất.

Các globulin miễn dịch thích hợp gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người có thể được liên hợp ở gốc Cys80 với tác nhân chức năng bất kỳ trong số các tác nhân chức năng nêu trên bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với

các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

g. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

h. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ

ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

i. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

j. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

k. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

l. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

m. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:146, 148, và 150, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi155D5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:224, 226, và 228;

n. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:152, 154, và 156, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu

lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:254, 256, và 258, zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:260, 262, và 264, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 290, 292, và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 308, 310, và 312;

o. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:164, 166, và 168, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1E4LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:320, 322, và 324;

p. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:170, 172, và 174, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:332, 334, và 336;

q. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:212, 214, và 216, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi166B3LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc

r. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:218, 220, và 222, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:398, 400, và 402.

Globulin miễn dịch liên hợp có thể chứa globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người và chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80

TEM1-chất phát huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-thuốc nhuộm huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-polypeptit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-globulin miễn dịch. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-chất kháng sinh. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-axit nucleic. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-nhóm liên kết hóa học. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-phân tử nhỏ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-chất tạo chelat. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-lipit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-dược chất.

Các globulin miễn dịch thích hợp gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người có thể được liên hợp ở gốc Cys80 với tác nhân chức năng bất kỳ trong số các tác nhân chức năng nêu trên bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108); hoặc
c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:158, 160, và 162, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:314, 316, và 318.

Globulin miễn dịch liên hợp có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người và chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm

huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-chất phát huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-thuốc nhuộm huỳnh quang. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-polypeptit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-globulin miễn dịch. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-chất kháng sinh. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-axit nucleic. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-nhóm liên kết hóa học. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-phân tử nhỏ. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-chất tạo chelat. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-lipit. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-dược chất.

Globulin miễn dịch thích hợp gắn kết đặc hiệu miễn dịch với MSLN của người có thể được liên hợp ở gốc Cys80 với tác nhân chức năng bất kỳ trong số các tác nhân chức năng nêu trên bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66)

và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

g. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

h. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

i. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

j. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

k. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 132 của

chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

l. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

m. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:176, 178, và 180, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi33O11LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:338, 340, và 342;

n. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:182, 184, và 186, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:350, 352, và 354 hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:356, 358, và 360;

o. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi324O5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:188, 190, và 192, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi324O5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:362, 364, và 366;

p. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi178F16HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:194, 196, và 198, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi178F16LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:368, 370, và 372;

q. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi237N18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:200, 202, và 204, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi237N18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc

r. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi383I18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:206, 208, và 210, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi383I18LC như được nêu lần lượt là các

trình tự SEQ ID NO:380, 382, và 384.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người có thể được liên hợp với tác nhân chống ung thư là phân tử nhỏ như auristatin. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là auristatin F (AuF). Do đó, globulin miễn dịch liên hợp theo sáng chế bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch đã bộc lộ trên đây gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người, trong đó globulin miễn dịch này được liên hợp với auristatin F (thể liên hợp Cys80 MSLN-AuF).

Theo các phương án trong đó globulin miễn dịch chứa hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ, globulin miễn dịch liên hợp này có thể có tỷ lệ của globulin miễn dịch:tác nhân chức năng bằng 2:1, với mỗi chuỗi nhẹ có tác nhân chức năng được liên hợp với gốc Cys80.

Phân tử gắn kết kháng nguyên

Sáng chế còn đề xuất ở đây phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$"), trong đó gốc $Cys80^1$ này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất, và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất và globulin miễn dịch liên hợp thứ hai có thể là globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch liên hợp được bộc lộ ở đây.

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kapa. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai thu được từ thỏ. Theo một số phương án, gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này, có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên của globulin miễn dịch của thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc

cả hai vùng này, có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus*. Theo một số khía cạnh, ví dụ, (các) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ trắng New Zealand White (NZW). Theo các khía cạnh khác, các vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể thu được từ thỏ b9.

Gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này, có thể không được ghép cặp. Các cách thích hợp để không ghép cặp gốc $Cys80^1$ và/hoặc $Cys80^2$ bao gồm, ví dụ, khảm hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc cả hai vùng này) có gốc Cys80 với vùng ổn định có gốc axit amin khác với gốc xystein ở vị trí 171.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể được khảm. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể được khảm. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ hai có thể được khảm. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể được khảm.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể được làm tương thích với người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể được làm tương thích với người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ hai có thể được làm tương thích với người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể được làm tương thích với người.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể được khảm và globulin miễn dịch thứ hai có thể được làm tương thích với người. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể được làm tương thích với người và globulin miễn dịch thứ hai có thể được khảm.

Axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể là axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe. Axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe. Axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể là axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe.

Axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là alanin ("Ala83"), valin ("Val83"), isoleuxin ("Ile83"), threonin ("Thr83"), arginin ("Arg83"), asparagin ("Asn83"), axit aspartic ("Asp83"), axit glutamic ("Glu83"), glutamin ("Gln83"), glyxin ("Gly83"), histidin ("His83"), leuxin ("Leu83"), methionin ("Met83"), prolin ("Pro83"), serin ("Ser83"), tryptophan ("Trp83"), hoặc tyrosin ("Tyr83"). Axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể giống như axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai. Ngược lại, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể khác với axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai.

Theo một số phương án, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể là gốc phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe. Theo một số phương án, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là gốc phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe. Theo một số phương án, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể là gốc phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là gốc phân cực hoặc kỵ nước khác với gốc Phe nếu axit amin ở vị trí 83 này là Phe. Các axit amin phân cực hoặc kỵ nước thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở alanin, valin, isoleuxin, hoặc threonin. Theo một số khía cạnh, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là alanin ("Ala83"). Theo một số khía cạnh, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là valin ("Val83"). Theo một số khía cạnh, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là isoleuxin ("Ile83"). Theo một số khía cạnh, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi

chuỗi nhẹ thứ nhất và axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai có thể là threonin ("Thr83"). Axit amin phân cực hoặc kỵ nước ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất có thể giống hoặc khác với axit amin phân cực hoặc kỵ nước ở vị trí 83 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai.

Globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể gắn kết với cùng kháng nguyên. Theo một số khía cạnh, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể gắn kết với cùng epitop của cùng kháng nguyên. Theo các khía cạnh khác, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể gắn kết với các epitop khác nhau của cùng kháng nguyên. Theo một số phương án, ví dụ, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

Globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể gắn kết với các kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, ví dụ, globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng

nguyên CA9 của người, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất mà gắn kết với kháng nguyên CA9 của người được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất, trong khi globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 hoặc MSLN của người. Theo các phương án này, globulin miễn dịch thứ hai có thể được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người, trong đó globulin miễn dịch này được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất, trong khi globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người hoặc MSLN của người. Theo các phương án này, globulin miễn dịch thứ hai có thể được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất. Theo một số phương án, globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người, trong đó globulin miễn dịch này được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất, trong khi globulin miễn dịch thứ hai có thể là globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người hoặc TEM1 của người. Theo các phương án này, globulin miễn dịch thứ hai có thể được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

Các nhóm phản ứng thiol thích hợp bao gồm haloaxetyl, maleimit, aziridin, acryloyl, chất aryl hóa, vinylsulfon, pyridyl disulfua, TNB-thiol và chất khử disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là maleimit. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là haloaxetyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là aziridin. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là acryloyl. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là chất aryl hóa. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là vinylsulfon. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là pyridyl disulfua. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là TNB-thiol. Theo một số phương án, nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là chất khử disulfua.

Nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai nhóm này có thể được gắn kết với nhóm liên kết. Theo một số khía cạnh, nhóm phản ứng thiol thứ nhất có thể được gắn kết với nhóm liên kết ("nhóm liên kết thứ nhất"). Theo một số khía cạnh, nhóm phản ứng thiol thứ hai có thể được gắn kết với nhóm liên kết ("nhóm liên kết thứ hai"). Theo các khía cạnh khác nữa, nhóm phản ứng thiol thứ nhất có thể được gắn kết với nhóm liên kết thứ nhất và nhóm phản ứng thiol thứ hai có thể được gắn kết với nhóm liên kết thứ hai. Các nhóm liên kết thứ nhất và thứ hai thích hợp có thể là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết thứ nhất và thứ hai làm ví dụ bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal, và nhóm liên kết gốc ketal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết không thể cắt được. Các nhóm liên kết không thể cắt được thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là PEG. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả

hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết có thể cắt được. Các nhóm liên kết có thể cắt được thích hợp bao gồm, ví dụ, valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này có thể là nhóm liên kết gốc axetal. Theo một số khía cạnh, nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai nhóm này, có thể là nhóm liên kết gốc ketal. Ví dụ về các nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị với nhóm phản ứng thiol được mô tả, ví dụ, trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 20140050746.

Hợp chất phản ứng thiol thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai hợp chất này, có thể còn chứa tác nhân chức năng. Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể còn chứa tác nhân chức năng ("tác nhân chức năng thứ nhất"). Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể còn chứa tác nhân chức năng ("tác nhân chức năng thứ hai"). Theo khía cạnh khác nữa, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể còn chứa tác nhân chức năng thứ hai.

Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, nhóm liên kết hóa học. Tốt hơn, nếu nhóm liên kết hóa học của hợp chất phản ứng thiol thứ nhất ("nhóm liên kết hóa học thứ nhất") và nhóm liên kết hóa học của hợp chất phản ứng thiol thứ hai ("nhóm liên kết hóa học thứ hai") có thể được liên kết. Ví dụ, và không dự định làm giới hạn, một trong số các nhóm liên kết hóa học thứ nhất hoặc thứ hai có thể là dibenzylxyclooctyn (DBCO) và nhóm còn lại trong số các nhóm liên kết hóa học thứ nhất hoặc thứ hai có thể là azit. Theo một số phương án, ví dụ, nhóm liên kết hóa học thứ nhất có thể là DBCO và nhóm liên kết hóa học thứ hai có thể là azit. Ngược lại, nhóm liên kết hóa học thứ nhất có thể là azit và nhóm liên kết hóa học thứ hai có thể là DBCO. DBCO và azit có thể được liên kết, nhờ đó tạo thành thể liên hợp của globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai. Ví dụ, globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể được liên hợp với nhau bằng phương pháp hóa học Click.

Theo phương án làm ví dụ, các hợp chất phản ứng thiol có thể bao gồm maleimido-PEG4-azit và maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn. Theo một số khía

cạnh, ví dụ, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể là maleimido-PEG4-azit và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể là maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn. Theo một số khía cạnh, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể là maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn và hợp chất phản ứng thiol thứ hai có thể là maleimido-PEG4-azit. Do đó, hợp chất phản ứng thiol thứ nhất có thể khác với hợp chất phản ứng thiol thứ hai.

Globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai globulin miễn dịch này, có thể là Fab. Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ nhất có thể là Fab ("Fab thứ nhất"). Theo một số phương án, globulin miễn dịch thứ hai có thể là Fab ("Fab thứ hai"). Theo phương án khác nữa, globulin miễn dịch thứ nhất có thể là Fab thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai có thể là Fab thứ hai.

Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch mesothelin liên hợp, trong đó globulin miễn dịch mesothelin liên hợp bao gồm:

globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch mesothelin liên hợp được bộc lộ ở đây, và

hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng.

Cần hiểu rằng các đặc điểm, dấu hiệu và phương án bất kỳ trong số các đặc điểm, dấu hiệu và phương án liên quan đến các globulin miễn dịch liên hợp được bộc lộ cũng có thể áp dụng cho các globulin miễn dịch liên hợp được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả. Theo đó, phương pháp được mô tả có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch mesothelin liên hợp, trong đó globulin miễn dịch mesothelin liên hợp này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, trong đó gốc Cys80 này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng. Theo một số phương án, axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 là axit

amin phân cực hoặc kỵ nước.

Tốt hơn, nếu bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện mesothelin. Theo một số phương án, các kháng thể liên hợp để sử dụng trong phương pháp đã mô tả có thể bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Các kháng thể từ (a) đến (f) có thể được liên hợp với nhiều hợp chất phản ứng

thiol thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có tác nhân chống ung thư, như auristatin, làm tác nhân chức năng. Do đó, theo một số phương án, phương pháp nêu trên có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch liên hợp, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này chứa một hoặc nhiều globulin miễn dịch từ (a) đến (f), mỗi globulin miễn dịch này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol chứa auristatin F, trong đó hợp chất phản ứng thiol này được liên hợp với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch ở gốc Cys80.

Theo một số phương án, các kháng thể liên hợp để sử dụng trong phương pháp đã mô tả có thể bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
c. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
d. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
e. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc
f. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của

chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Các kháng thể từ (a) đến (f) có thể được liên hợp với nhiều hợp chất phản ứng thiol thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có tác nhân chống ung thư, như auristatin, làm tác nhân chức năng. Do đó, theo một số phương án, phương pháp đã mô tả có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch liên hợp, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này chứa một hoặc nhiều globulin miễn dịch từ (a) đến (f), mỗi globulin miễn dịch này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol chứa auristatin F, trong đó hợp chất phản ứng thiol được liên hợp với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch ở gốc Cys80.

Theo một số phương án, các kháng thể liên hợp để sử dụng trong phương pháp đã mô tả có thể bao gồm:

a. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:176, 178, và 180, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi33O11LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:338, 340, và 342;

b. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:182, 184, và 186, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:350, 352, và 354 hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:356, 358, và 360;

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi324O5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:188, 190, và 192, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi324O5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:362, 364, và 366;

d. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi178F16HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:194, 196, và 198, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi178F16LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:368, 370, và 372;

e. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi237N18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:200, 202, và 204, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi237N18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc

f. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi383I18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:206, 208, và 210, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi383I18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:380, 382, và 384.

Các kháng thể từ (a) đến (f) có thể được liên hợp với nhiều hợp chất phản ứng thiol thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có tác nhân chống ung thư, như auristatin, làm tác nhân chức năng. Do đó, theo một số phương án, phương pháp đã mô tả có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch liên hợp, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này chứa một hoặc nhiều globulin miễn dịch từ (a) đến (f), mỗi globulin miễn dịch này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol chứa auristatin F, trong đó hợp chất phản ứng thiol được liên hợp với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch ở gốc Cys80.

Phương pháp phát hiện bệnh ung thư

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp phát hiện bệnh ung thư ở đối tượng. Theo một số phương án, phương pháp này có thể được thực hiện trên đối tượng. Ví dụ, phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch liên hợp, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, trong đó gốc Cys80 này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng. Theo một số phương án, axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 có tính phân cực hoặc kỵ nước.

Theo phương án khác, các phương pháp này có thể được thực hiện trên mẫu sinh học thu được từ đối tượng. Ví dụ, các phương pháp này có thể bao gồm bước cho

mẫu sinh học tiếp xúc với globulin miễn dịch liên hợp, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, trong đó gốc Cys80 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng. Axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 có tính phân cực hoặc kỵ nước. Theo một số phương án, các phương pháp này có thể được thực hiện *ex vivo*. Theo một số phương án, các phương pháp này có thể được thực hiện *in vivo*.

Tác nhân chức năng là chất phát huỳnh quang hoặc thuốc nhuộm huỳnh quang.

Globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch được bộc lộ ở đây có thể được liên hợp với chất phát huỳnh quang hoặc thuốc nhuộm huỳnh quang và được sử dụng trong các phương pháp phát hiện bệnh ung thư đã mô tả. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện CA9 và globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 CA9-chất phát huỳnh quang hoặc thể liên hợp Cys80 CA9-thuốc nhuộm huỳnh quang bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và

vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

g. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

h. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

i. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID

NO:110);

j. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

k. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

l. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

m. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:146, 148, và 150, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi155D5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:224, 226, và 228;

n. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:152, 154, và 156, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:254, 256, và 258, zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:260, 262, và 264 tương ứng, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 290, 292, và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt

là các trình tự SEQ ID NO 308, 310, và 312;

o. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:164, 166, và 168, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1E4LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:320, 322, và 324;

p. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:170, 172, và 174, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:332, 334, và 336;

q. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:212, 214, và 216, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi166B3LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc

r. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:218, 220, và 222, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:398, 400, và 402.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện kháng nguyên TEM1 và globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 TEM1-chất phát huỳnh quang hoặc thể liên hợp Cys80 TEM1-thuốc nhuộm huỳnh quang bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108); hoặc

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:158, 160, và 162, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là các

trình tự SEQ ID NO:314, 316, và 318.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện kháng nguyên MSLN và globulin miễn dịch liên hợp là thể liên hợp Cys80 MSLN-chất phát huỳnh quang hoặc thể liên hợp Cys80 MSLN-thuốc nhuộm huỳnh quang bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

g. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như

được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

h. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

i. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

j. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

k. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

l. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

m. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:176, 178, và 180, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi33O11LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:338, 340, và 342;

n. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:182, 184, và 186, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:350, 352, và 354 hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:356, 358, và 360;

o. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi324O5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:188, 190, và 192, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi324O5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:362, 364, và 366;

p. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi178F16HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:194, 196, và 198, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi178F16LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:368, 370, và 372;

q. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi237N18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:200, 202, và 204, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi237N18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc

r. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi383I18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:206, 208, và 210, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi383I18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:380, 382, và 384.

Các chất phát huỳnh quang làm ví dụ để liên hợp với globulin miễn dịch bao gồm, ví dụ, IRDye-800CW.

Các phương pháp có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng globulin miễn dịch liên hợp hoặc cho mẫu sinh học tiếp xúc với globulin miễn dịch liên hợp và phát hiện sự gắn kết của globulin miễn dịch liên hợp với kháng nguyên (CA9, TEM1, hoặc MSLN) có mặt ở đối tượng hoặc trong mẫu sinh học tương ứng. Các phương pháp phát hiện thích hợp bao gồm, ví dụ, chụp ảnh huỳnh quang. Việc phát hiện sự gắn kết của globulin miễn dịch liên hợp với kháng nguyên (ví dụ, thông qua sự phát tín hiệu huỳnh quang) là dấu hiệu chỉ báo của bệnh ung thư.

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này có thể chứa globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch liên hợp được bộc lộ ở đây.

Việc sử dụng globulin miễn dịch liên hợp theo phương pháp điều trị hoặc chẩn đoán được mô tả ở đây có thể là cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này.

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ để sử dụng trong globulin miễn dịch liên hợp

Sáng chế đề xuất vùng biến đổi chuỗi nhẹ để sử dụng trong globulin miễn dịch liên hợp, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") và gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí axit amin 83, trong đó gốc Cys80 không được ghép cặp. Theo một số phương án, axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 có tính phân cực hoặc kỵ nước.

Theo các phương án được ưu tiên, chuỗi nhẹ có motif Cys80-Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3, trong đó Xaa_3 là axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys.

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ thích hợp bao gồm, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ thu được từ thỏ. Theo một số phương án, gốc Cys80 có thể có mặt trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ tự nhiên của globulin miễn dịch của thỏ. Các thỏ làm ví dụ mà vùng biến đổi chuỗi nhẹ có gốc Cys80 có thể thu được từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Oryctolagus cuniculus*. Theo một số khía cạnh, ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thu được từ thỏ trắng New Zealand (NZW). Theo các khía cạnh khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thu được từ thỏ b9.

Gốc Cys80 có thể không được khử gắn mũ, có thể tham gia vào liên kết disulfua nội phân tử hoặc giữa các phân tử, hoặc có thể có xystein gắn mũ.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể được khảm. Theo phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể được làm tương thích với người.

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa, gồm, hoặc chủ yếu bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
b. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-

huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
d. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
e. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132);
f. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);
g. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108);
h. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
i. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
j. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
k. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
l. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc
m. vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch và tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic này

Sáng chế cũng đề xuất ở đây phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch

bất kỳ trong số các globulin miễn dịch đã bộc lộ trên đây. Theo một số phương án, các phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83. Theo một số phương án, axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83 có tính phân cực hoặc kỵ nước.

Các phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể mã hóa globulin miễn dịch mà có thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên CA9 của người. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 141 của chuỗi nặng xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 144 của chuỗi nặng zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 138 của chuỗi nặng xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 140 của chuỗi nặng zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA

(SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 130 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:146, 148, và 150, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi155D5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:224, 226, và 228;

b. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu155D5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:152, 154, và 156 tương ứng, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:254, 256, và 258, zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:260, 262, và 264, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 290, 292, và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO 308, 310, và 312;

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:164, 166, và 168, và vùng CDR1, CDR2, và

CDR3 của chuỗi nhẹ xi1E4LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:320, 322, và 324;

d. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu1E4HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:170, 172, và 174, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:332, 334, và 336;

e. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:212, 214, và 216, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi166B3LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc

f. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu166B3HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:218, 220, và 222, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:398, 400, và 402.

Phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể mã hóa globulin miễn dịch mà có thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên TEM1 của người. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108). Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 139 của chuỗi nặng xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 129 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108). Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:158, 160, và 162, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:314, 316, và 318.

Phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể mã hóa globulin miễn dịch để có thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên MSLN của người. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với

các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 142 của chuỗi nặng xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 145 của

chuỗi nặng zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 131 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 132 của chuỗi nặng xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu là các axit amin từ 20 đến 137 của chuỗi nặng xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được nêu là các axit amin từ 20 đến 127 của chuỗi nhẹ xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa:

a. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:176, 178, và 180, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi33O11LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:338, 340, và 342;

b. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng zu33O11HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:182, 184, và 186, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:350, 352, và 354 hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:356, 358, và 360;

c. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi324O5HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:188, 190, và 192, và vùng CDR1,

CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi324O5LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:362, 364, và 366;

d. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi178F16HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:194, 196, và 198, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi178F16LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:368, 370, và 372;

e. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi237N18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:200, 202, và 204, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi237N18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc

f. vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng xi383I18HC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:206, 208, và 210, và vùng CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ xi383I18LC như được nêu lần lượt là các trình tự SEQ ID NO:380, 382, và 384 tương ứng.

Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic bất kỳ trong số các phân tử axit nucleic đã được bộc lộ. Các tế bào chủ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào động vật có vú, tế bào vi khuẩn, tế bào nấm men, tế bào côn trùng, v.v.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để mô tả thêm một số phương án được bộc lộ ở đây. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn các phương án được bộc lộ.

Ví dụ 1 – Các phương pháp làm ví dụ

Tạo ra kháng thể mAb của thỏ đặc hiệu với kháng nguyên TEM1 của người (endosialin/CD248)

Gây miễn dịch cho thỏ: để tạo ra kháng thể mAb của thỏ đặc hiệu với kháng nguyên TEM1 của người (hTEM1), protein dung hợp Fc chuột-vùng ngoại bào endosialin hòa tan của người được tạo ra ("vùng ngoại bào endosialin/TEM1 của người được dung hợp với IgG2b Fc của chuột"). Vùng ngoại bào của hTEM1 được

tách dòng trong khung EcoRI/HpaI với pEF6-EK-IgG2b, chứa vị trí phân cắt bằng enterokinaza mà được tiếp nối bởi đoạn IgG2b Fc gama của chuột. Các tế bào CHO-K1 được chuyển nhiễm bằng cấu trúc này và được chọn lọc với blasticidin 5 µg/ml. TEM1-Fc tiết ra được điện di trên gel PAGE 4-12% và được nhuộm Coomassie, sau đó cắt bỏ các dải. Các lát cắt gel được nhũ hóa trong tá dược đầy đủ/không đầy đủ, và được tiêm vào thỏ trắng New Zealand mỗi 3 đến 4 tuần, bốn lần tiêm. Lách từ thỏ có hiệu giá tốt nhất kháng hTEM1 khi được đánh giá bằng phương pháp ELISA được thu hoạch để tạo ra tế bào lai.

Tạo ra tế bào lai: quá trình dung hợp được thực hiện như sau: các tế bào lách (1,5-3 x 10^8) của thỏ đã được gây miễn dịch và đối tác dung hợp 240E 1-1-2 được dung hợp theo tỷ lệ 2:1 với PEG 4000 50% (EM Science, Cherry Hill, NJ) ở nhiệt độ 37°C trong môi tường không chứa huyết thanh. Các tế bào được dàn mỏng trong đĩa vi chuẩn có 48 giếng, với mật độ khoảng 2x10^5 tế bào lách/giếng, trong môi trường chứa FC 15%. Sau 72 giờ, cho thêm hypoxanthin-aminopterin-thymidin (hypoxanthine-aminopterin-thymidine: HAT). Môi trường được thay đổi mỗi 5-6 ngày. Dịch nổi bề mặt được sàng lọc bằng phương pháp ELISA về sự có mặt của kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên TEM-1 bằng cách sử dụng đĩa được phủ TEM1-Fc và được sàng lọc ngược kháng Fc của chuột. Dịch nổi bề mặt từ các tế bào lai được sàng lọc về khả năng phản ứng của hTEM1 bằng phương pháp ELISA và dòng vô tính 1-55-2 được chọn để tách dòng tái tổ hợp.

Khuếch đại vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng 1-55-2 kháng hTEM1: ARN phân lập được từ tế bào lai của thỏ 1-55-2 bằng cách sử dụng kit mini RNeasy (Qiagen, Valencia, CA). 2 µg ARN được sử dụng cho RT-PCR bằng cách sử dụng hệ RT-PCR một bước SuperScript III với Platin Taq High Fidelity (Invitrogen). Các đoạn gen của chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ và chuỗi nặng biến đổi của thỏ được khuếch đại bằng cách sử dụng các cặp đoạn mồi N02937/N02898 và N02937/N02347 tương ứng (Bảng 1). Các thông số chạy chu trình của quá trình khuếch đại bằng phản ứng RT-PCR là như sau: 55°C trong 30 phút; 94°C trong 2 phút; 30 chu trình gồm (94°C trong 15 giây, 55°C trong 30 giây, 68°C trong 1 phút); 68°C trong 2 phút.

Sau đó, các sản phẩm PCR này được sử dụng trong vòng PCR thứ hai để khuếch đại các đoạn chịu trách nhiệm để tạo ra IgG của thỏ/người thể khảm bằng cách

sử dụng các cặp đoạn mồi N02416/N02761 và N02417/N02764 (Bảng 1). Các thông số chạy chu trình của vòng PCR thứ hai là như sau: 94°C trong 2 phút; 30 chu trình gồm (94°C trong 30 giây, 55°C trong 30 giây, 68°C trong 1 phút); 68°C trong 2 phút.

Bảng 1. Các đoạn mồi được sử dụng cho phản ứng RT-PCR và tách dòng 1-55-2 kháng hTEM1

ID của đoạn mồi	Trình tự đoạn mồi	Đoạn
N02937	GATCAAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGC ATCATCCTGTTTCTGGTGGCGGCCGCCACCGGCGT GCACTCC (SEQ ID NO:1)	VH của thỏ
N02898	GTGCCTTTGGCTGGCCTGARGAGAYGGTGACCAG GGTGCC (SEQ ID NO:2)	VH của thỏ
N02937	GATCAAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGC ATCATCCTGTTTCTGGTGGCGGCCGCCACCGGCGT GCACTCC (SEQ ID NO:3)	LC của thỏ
N02347	GATCGGCGCGCCTCACTTGCCGGGGCTCCGG (SEQ ID NO:4)	LC của thỏ
N02416	GCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGGTGRAGGAGT CCRGGGG (SEQ ID NO:5)	HC của xi rb-hu
N02761	GGGCCCTTGGTGGATGCTGARGAGAYGGTGACCA GGGTGCC (SEQ ID NO:6)	HC của xi rb-hu
N02417	GCCACCGGCGTGCACTCCGAGCTCGTGATGACCC AGACTCCA (SEQ ID NO:7)	LC của xi rb-hu
N02764	AGCCACAGTTCGTTTGACSACCACCTCGGTCCC (SEQ ID NO:8)	LC của xi rb-hu

Sau đó, các sản phẩm PCR được tách ra bằng phương pháp điện di trên gel agaroza. Các sản phẩm PCR có kích thước phân tử chính xác cho sản phẩm VL và VH được tinh chế bằng kit tách gel QIAquick® (Qiagen, Valencia, CA) và được tách dòng như được mô tả dưới đây.

Tạo ra kháng thể mAb của thỏ đặc hiệu với kháng nguyên CA9 của người

Gây miễn dịch cho thỏ: để tạo ra các kháng thể của thỏ đặc hiệu với kháng nguyên CA9 của người, vùng ngoại bào CA9 của người ("vùng ngoại bào CA9 của người" hoặc "CA9-ECD") được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp. Hai con thỏ b9 được gây miễn dịch bằng cách sử dụng CA9-ECD. Tóm lại, các con thỏ được tiêm kháng nguyên qua đường dưới da mỗi 21 ngày một lần. Mỗi con thỏ được tiêm 400µg CA9-ECD và tá dược Freund đầy đủ (Freund's complete adjuvant: FCA) trong lần tiêm thứ nhất và và 200µg CA9-ECD và tá dược Freund không đầy đủ (Freund's Incomplete Adjuvant: FIA) trong các lần tiêm nhắc lại sau đó. Lấy các mẫu máu trước thử nghiệm và trong khi thử nghiệm để kiểm tra hiệu giá kháng thể.

Các mẫu máu trước và sau khi gây miễn dịch được thử nghiệm về sự gắn kết với CA9 bằng cách sử dụng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA) như được mô tả ở đây. Các mẫu máu được pha loãng theo bậc và được cho vào các đĩa vi chuẩn đã phủ protein CA9-ECD. Khi hiệu giá đạt mức 1:15000 sau bốn lần tiêm, các con thỏ được tiêm nhắc lại lần cuối với 400µg CA9-ECD không chứa tá dược qua đường trong tĩnh mạch. Lách của thỏ được lấy sau khi tiêm nhắc lại lần cuối một tuần. Lấy tối đa là 100ml máu bằng cách rút kiệt máu khi có mặt của chất chống đông tụ và các tế bào lympho từ lách và hạch bạch huyết được lấy ra khỏi mỗi con thỏ.

Tạo ra tế bào lai: tế bào lách của thỏ được rã đông nhanh, được quay với tốc độ 1200 vòng/phút ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và được tạo huyền phù lại trong cIMDM cùng với FBS 10% chứa 100 µg/ml DNaza. Các tế bào được kích thích bằng 2,5 µg/ml chất kích thích phân bào ở nhiệt độ 37°C trong ít nhất 1 giờ. Sau khi kích thích, các tế bào được quay với tốc độ 1200 vòng/phút ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và được tạo huyền phù lại trong môi trường mới. Xác định số lượng và khả năng sống của tế bào.

Các tế bào đối tác dung hợp CBF7 được rã đông và nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C với môi trường CO_2 5% trong một tuần trước khi dung hợp. Lượng thích hợp của tế bào lách của thỏ và tế bào đối tác dung hợp CBF7 được trộn với tỷ lệ mong muốn (1:1,55 ~ 1:4) trong ống có dung tích 50ml. Hỗn hợp tế bào này được quay ở tốc độ 1000 vòng/phút ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và được rửa hai lần bằng 20ml môi trường dung hợp CytoPulse được làm lạnh bằng nước đá (CPFM công thức C:

CytoPulse Sciences #LCM-C) ở nhiệt độ 4°C. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong CPFM đến mật độ 10^6 tế bào/ml.

Thiết bị dung hợp tế bào CytoPulse CEEF-50 (CytoPulse Sciences) được sử dụng để dung hợp. Thể tích tế bào thích hợp được chuyển vào buồng dung hợp và quá trình dung hợp được thực hiện bằng cách hoạt hóa kết nối điện áp cao. Sau khi dung hợp, các tế bào được ủ trong buồng này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, được tạo huyền phù lại nhẹ nhàng trong môi trường sau dung hợp (RPMI1640 với 10% FB, chứa glutamat, pyruvat, axit amin không thiết yếu, β-mercaptoetanol, penixilin, streptomyxin, và không có phẩm đỏ phenol) và sau đó được chuyển vào bình phản ứng. Buồng này được rửa bằng cùng thể tích của môi trường sau dung hợp để thu được tế bào bổ sung. Các tế bào được ủ ở nhiệt độ phòng trong 25 phút và sau đó ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5%.

Một ngày sau khi dung hợp, các tế bào được pha loãng trong môi trường nhân giống đã được làm ấm từ trước (cIMDM cùng với FBS 10% chứa 1X hypoxanthin-aminopterin-thymidin) đến mật độ mong muốn (35000 tế bào/ml) và được đàn mỏng trong khay vi thể có 96 giếng với lượng 200µl/giếng. Các đĩa này được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% và được nạp môi trường mới hàng tuần trong 3-4 tuần.

Sàng lọc kháng thể mAb kháng CA9: các tế bào B từ tế bào lách của thỏ được dung hợp với các tế bào đối tác dung hợp CBF7 để tạo ra các tế bào lai như được mô tả ở đây. Bốn tuần sau khi đàn mỏng tế bào, dịch nổi bề mặt từ các môi trường nuôi cấy tế bào lai riêng biệt được thu hoạch và sàng lọc bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA đặc hiệu CA9. Các đĩa thử nghiệm (đĩa trong suốt có 384 giếng với mức độ gắn kết cao Greiner Bio-One, cat #655081) được phủ 1 µg/ml CA9 ECD qua đêm ở nhiệt độ 4°C và được ức chế bằng dung dịch đệm thử nghiệm 1X (PBS cùng với BSA 1%, chứa Tween-20 0,05%). Sau đó, 25µl/lỗ của dịch nổi bề mặt và mẫu đối chứng được cho thêm vào các đĩa đã ức chế và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Các đĩa thử nghiệm được rửa ba lần và 25µl/lỗ của kháng thể thứ cấp (kháng thể của dê liên hợp với HRP kháng IgG của chuột, Jackson # 115-035-146) được pha loãng với tỷ lệ 1:10000 trong chất đệm thử nghiệm được cho thêm vào đĩa. Sau khi ủ ở nhiệt độ phòng trong một giờ, các đĩa thử nghiệm được rửa ba lần và 25µl/giếng cơ chất TMB (KPL #52-000-04) được bổ sung vào đĩa. Sau khi ủ ở nhiệt độ phòng trong 5 phút,

25µl/giếng dung dịch làm ngừng phản ứng 1X (H_2SO_4 1:10, VWR #EM-SX1244-75) được bổ sung vào. Độ hấp thụ của mẫu ở bước sóng 450nm được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa Paradigm (Beckman). Các kết quả dương tính từ việc sàng lọc sơ cấp được xác nhận bằng thử nghiệm ELISA đặc hiệu CA9 thứ hai

Tách dòng và sự phát sinh đột biến

Khuếch đại vùng VH và Vκ của các kháng thể mAb CA9 và hTEM1: các tế bào lai tiết ra kháng thể mAb thỏ cần quan tâm được dung giải để chiết ARN. Sau đó, ARN được dùng để khuếch đại ADN của vùng kappa biến đổi (Vκ) và vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bằng cách sử dụng phương pháp phản ứng chuỗi polymeraza-transcriptaza ngược (reverse transcriptase-polymerase chain reaction: RT-PCR). Một trăm đến 10000 tế bào lai đã nuôi cấy được rửa bằng PBS được làm lạnh bằng nước đá và được dung giải bằng cách bổ sung 100µl dung dịch dung giải/gắn kết (Ambion, 8540G5) và hút bằng ống pipet. Các tế bào đã dung giải được làm đông lạnh nhanh trên đá khô. ARN được phân lập bằng kit Ambion RNAqueous theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khoảng 5ng ARN được đưa vào vòng thứ nhất của phản ứng RT-PCR bằng cách sử dụng các đoạn mồi được liệt kê trong Bảng 2 trong mỗi phản ứng.

Bảng 2. Các đoạn mồi được sử dụng cho vòng thứ nhất của phản ứng RT-PCR

Rabb.VHA1.F	5'-CAGTCGCTGCTCGAGTCCGGGGGT-3' (SEQ ID NO:9)
Rabb.VHB1.F	5'-CTCTGGCACAGGAGCTC-3' (SEQ ID NO:10)
Rabb.IgM_CH1.R	5'-GGAGACGAGCGGGTACAGAGT-3' (SEQ ID NO:11)
Rabb.IgG_Hinge.R	5'-CGTGGGCTTGCTGCATGTCG-3' (SEQ ID NO:12)
Rabb.Vκ.F	5'-GTGATGACCCAGACTCCA-3' (SEQ ID NO:13)
Rabb.Vκ1B4.R	5'-ACAGTCACCCCTATTGAAGCTCTGG-3' (SEQ ID NO:14)
Rabb.Vκ2B4.R	5'-GCAGTCACCCCTGTTGAAGCTCTG-3' (SEQ ID NO:15)

Các tham số chu trình của quá trình khuếch đại bằng RT-PCR là như sau: 55°C trong 30 phút; 95°C trong 2 phút; 30 chu trình (94°C trong 1 phút, 54°C trong 50 giây, 68°C trong 1,5 phút); 68°C trong 10 phút.

Các sản phẩm thu được từ vòng thứ nhất của phản ứng RT-PCR được đưa vào vòng thứ hai của quá trình khuếch đại bằng PCR trong phản ứng riêng cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, bằng cách sử dụng các đoạn mồi được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3. Các đoạn mồi dùng cho vòng thứ hai của quá trình khuếch đại bằng phản ứng PCR

Chuỗi nặng	
ldr-Rabb.VHA1.F	gccaccggcgtgcactccCAGTCGGTGRAGGAGTCCRGGGG (SEQ ID NO:16)
R-Rb-VH1-hu-gama	gggcccttggtggatgcTGARGAGAYGGTGACCAGGGTGCC (SEQ ID NO:17)
Chuỗi nhẹ	
ldr-Rabb.Vκ.F	gccaccggcgtgcactccGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCA (SEQ ID NO:18)
R-Rb-Vκ1m-hu-kappa	agccacagttcgTTTGATCTCCAGCTCGGTCCC (SEQ ID NO:19)
R-Rb-Vκ2-hu-kappa	agccacagttcgTTTGATTTCCACATTGGTGCC (SEQ ID NO:20)
R-Rb-Vκ3-hu-kappa	agccacagttcgTTTGACSACCACCTCGGTCCC (SEQ ID NO:21)

Các tham số chu trình của vòng thứ hai của quá trình khuếch đại bằng phản ứng PCR là như sau: 95°C trong 5 phút; 40 chu trình (94°C trong 1 phút, 54°C trong 50 giây, 68°C trong 1,5 phút); 68°C trong 10 phút; ngâm ở nhiệt độ 4°C.

Sau đó, các sản phẩm của phản ứng PCR được tách bằng cách điện di trên gel agaroza. Các sản phẩm của phản ứng PCR có kích thước phân tử chính xác cho các sản phẩm VL và VH được tinh chế bằng kit chiết gel QIAquick® (Qiagen, Valencia, CA), và các đoạn được tách dòng phụ vào plasmit biểu hiện chứa vùng ổn định gama (Cγ) hoặc kappa (Cκ) của người bằng cách sử dụng kit tách dòng InFusion HD (Clontech). Tất cả các dòng vô tính được giải trình tự để xác nhận sự có mặt và tính chính xác của đột biến gắn xen.

Tổng hợp gen: các miền VH được làm tương thích với người và các miền Vκ của zu155D5LC-1, -huVK1-39, -huVK2-40, -huVK3-11, -huVK4-1,

-huVK5-2, -huVK6-21, -huVK6D-41, -huVK7-3, zu1E4LC-1, và zu166B3LC-1 được tối ưu hóa codon để biểu hiện trong các tế bào của người và được tổng hợp bằng ADN 2.0. Các miền biến đổi được tổng hợp với trình tự Kozak và trình tự dẫn đầu Ig, và bao gồm 15 cặp bazơ ở các đầu 5' và 3' tương đồng với vị trí tách dòng trong vectơ tách dòng phụ. Sau khi cắt từ vectơ ADN 2.0, các đoạn được tách dòng phụ vào plasmit biểu hiện chứa vùng Cγ hoặc Cκ của người bằng cách sử dụng kit tách dòng InFusion HD. Tất cả các dòng vô tính được giải trình tự để xác nhận sự có mặt và tính chính xác của đột biến gắn xen.

Phương pháp QuikChange: Phương pháp gây đột biến các miền Vκ đã tối ưu hóa codon được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp QuikChange XL của Stratagene theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tất cả các dòng vô tính được giải trình tự để xác nhận sự có mặt của đột biến.

Nuôi cấy tế bào

Chuyển nhiễm và tạo ra dòng tế bào ổn định: một ngày trước khi chuyển nhiễm, các tế bào 293F được cấy với mật độ $6,0x10^5$ tế bào/ml trong môi trường 293FreeStyle (Thermo Fisher Scientific) trong bình lắc và được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 8%, kèm theo lắc với tốc độ 125 vòng/phút. Vào ngày chuyển nhiễm, các tế bào được cấy với mật độ $1x10^6$ tế bào/ml như nêu trên. Các tế bào được chuyển nhiễm bằng cách sử dụng PEI (25kDa, tuyến tính; Polysciences) hoặc ExpiFectamine (Thermo Fisher Scientific). Đối với các chuyển nhiễm PEI, 166,7ng plasmit HC, 166,7ng plasmit LC, 2,2µg PEI, và 50µl OptiPro (Thermo Fisher Scientific) cho mỗi ml tế bào đã chuyển nhiễm được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 22°C. Hỗn hợp ADN:PEI được cho thêm vào các tế bào trong khi xoáy và được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 8%, lắc với tốc độ 125 vòng/phút. Sau thời gian từ 48 đến 72 giờ, các tế bào được nạp với nồng độ cuối bằng 10 g/l Yeastolate (BD Biosciences), axit valeric 5mM (Sigma Aldrich), và nồng độ lipit CD 1:100 (Thermo Fisher Scientific).

Đối với mỗi ml tế bào cần được chuyển nhiễm với ExpiFectamine, 333,3ng plasmit HC và 333,3ng plasmit LC được ủ trong 10 phút trong 50µl Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific). Tương tự, 2,67µl ExpiFectamine được ủ trong 50µl Opti-MEM. Dung dịch ExpiFectamine được cho thêm vào hỗn hợp ADN, và được ủ trong

30 phút ở nhiệt độ 22°C. Hỗn hợp ADN:ExpiFectamine được cho thêm vào các tế bào trong khi xoáy và được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 8%, lắc với tốc độ 125 vòng/phút. Ngày tiếp theo, 3µl trình tự tăng cường 1 và 30µl trình tự tăng cường 2 cho mỗi ml tế bào được cho thêm vào quá trình chuyển nhiễm kèm theo tiếp tục ủ trong 7 hoặc 10 ngày nữa, tùy thuộc vào mật độ tế bào.

Nguồn dự trữ ổn định biểu hiện kháng thể được chọn bằng cách cho thêm 3ml thể chuyển nhiễm vào 12ml DMEM trong bình phản ứng T75 với 5 µg/ml blasticidin và 400 µg/ml zeocin (Thermo Fisher Scientific) trong thời gian từ một đến ba ngày sau khi chuyển nhiễm. Sau khi các tế bào kháng thuốc phát triển đến mức độ hợp dòng, môi trường này được thay thế bằng môi trường biểu hiện FreeStyle 293. Sau khoảng thời gian 24 hoặc 48 giờ, các tế bào được lấy ra bằng phương pháp vật lý bằng cách gõ nhẹ bình phản ứng (quá trình trypsin hóa dẫn đến khả năng sống thấp; số liệu không được thể hiện) và sau đó được cấy với lượng $6x10^5$ tế bào/ml trong 30ml môi trường biểu hiện FreeStyle 293 trong bình lắc dung tích 125ml. Các môi trường nuôi cấy được ủ ở nhiệt độ 37°C trong CO_2 8% kèm theo lắc ở tốc độ 125 vòng/phút.

Tạo ra kháng thể mAb: việc tạo ra kháng thể từ các nguồn dự trữ ổn định được thực hiện theo một trong hai phương pháp:

1. Nguồn dự trữ dòng tế bào đã chuyển nhiễm ổn định được cấy với lượng từ 0,6 đến $1x10^6$ tế bào/ml trong môi trường 293FreeStyle. Hai ngày sau khi môi trường nuôi cấy này đạt đến mật độ $1x10^6$ tế bào/ml, các môi trường nuôi cấy này được nạp vào như được mô tả ở đây; hoặc
2. Nguồn dự trữ dòng tế bào đã chuyển nhiễm ổn định được ly tâm với tốc độ 1000 vòng/phút trong thiết bị ly tâm Beckman Allegra 6 trong 5 phút. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ, và các tế bào được tạo huyền phù lại trong 1 l môi trường expi293 (Gibco) với mật độ $0,5\text{-}0,8x10^6$ tế bào/ml trong bình lắc có dung tích 2,8 l. Các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 8%, lắc với tốc độ 125 vòng/phút.

Đối với cả hai phương pháp, môi trường nuôi cấy được ủ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường CO_2 8% kèm theo lắc ở tốc độ 125 vòng/phút trong thời gian từ 7 đến 10 ngày, tùy thuộc vào thời điểm mà khả năng sống của tế bào giảm đến 50%, khi đó, các môi trường nuôi cấy được ly tâm trong 1 giờ với tốc độ 8000 vòng/phút trong rôto

Beckman JLA8.1000. Sau đó, dịch nổi bề mặt được lọc qua bộ lọc PES 0,2µm và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C hoặc -20°C cho đến khi tinh chế.

Tinh chế kháng thể mAb

Tinh chế kháng thể bằng phương pháp sắc ký ái lực protein A: bằng cách sử dụng hệ thống ÄKTA Explorer (GE Healthcare), cột protein A (GE Healthcare) được làm cân bằng với 10 thể tích cột (column volume: CV) của natri phosphat 20mM, EDTA 10mM, độ pH = 7,2. Sau đó, mẫu được đưa vào, tiếp đó rửa nguyên liệu không gắn kết bằng 10 CV chất đệm làm cân bằng. Mẫu được rửa giải bằng cách sử dụng 5 CV Glyxin 0,1M, độ pH = 2,9. Các phân đoạn chứa mAb được gom lại và được thẩm tách trong dung dịch đệm phosphat của Dulbecco (Dulbecco's phosphate buffer: DPBS) bằng cách sử dụng thiết bị MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific).

Khử gắn mũ xystein: bằng cách sử dụng hệ thống ÄKTA Explorer (GE Healthcare), cột protein A (GE Healthcare) được làm cân bằng với 10 CV của natri phosphat 20mM, EDTA 10mM, độ pH = 7,2 (dung dịch đệm làm cân bằng). Sau đó, mẫu được đưa vào, tiếp đó rửa nguyên liệu không gắn kết bằng 10 CV dung dịch đệm làm cân bằng. Cột được rửa bằng 16 CV của natri phosphat 20mM, EDTA 10mM, xystein 5mM, độ pH = 7,2 với tốc độ 0,5 ml/phút trong 16 giờ ở nhiệt độ 4°C để loại bỏ nhóm gắn mũ. Tiếp đó, cột được rửa bằng 60 CV của Tris 20mM, độ pH = 7,5 với tốc độ 0,5 ml/phút trong 60 giờ ở nhiệt độ 4°C. Mẫu được rửa giải bằng cách sử dụng 5 CV glyxin 0,1M ở độ pH = 2,9 và được trung hòa ngay bằng cách sử dụng 5% thể tích của Tris 2M, độ pH = 9,0. Các phân đoạn chứa mAb được gom lại và được thẩm tách trong DPBS bằng cách sử dụng thiết bị MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific).

Các phân tích về quá trình xysteinyl hóa bằng LC-MS/MS và lập bản đồ liên kết disulfua

Kháng thể mAb được trao đổi chất đệm bằng chất đệm amoni bicacbonat 50mM, độ pH = 7,8 bằng cách sử dụng cột loại muối Zeba kiểu quay (Thermo-Fisher). Nồng độ được điều chỉnh đến 1 mg/ml và RapiGest (Waters) được thêm vào

đến nồng độ bằng 0,1%. Sau đó, kháng thể mAb được cắt bằng Glu-C (New England BioLabs) (tỷ lệ 25:1 theo thể tích) ở nhiệt độ 37°C trong 4 giờ, sau đó cắt bằng Asp-N (New England BioLabs) (tỷ lệ 25:1 theo thể tích) ở nhiệt độ 37°C trong 18 giờ. Sau khi cắt, cho thêm axit trifloaxetic (trifluoroacetic acid: TFA) 5% vào đến nồng độ bằng 0,5% và ủ ở nhiệt độ 37°C trong 90 phút. Mẫu được ly tâm ở tốc độ 13000 vòng/phút trong 30 phút để loại bỏ viên vón và được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS bằng cách sử dụng phương pháp MS^E trong pha ion hóa thứ hai. Phương pháp MS^E sử dụng điện áp tăng đều chứ không phải điện áp cố định trong pha ion hóa thứ hai để tạo ra biên dạng ion đầy đủ hơn. Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng Waters Acquity UPLC và khối phổ kế Q-Tof Premier. Các mẫu được bơm lên cột Waters BEH 300 C18, cỡ lỗ 1,7µm, 2,1 x 100mm, được rửa giải ra khỏi cột kèm theo cân bằng trong 3 phút trong 97% pha động A (axit formic 0,1% trong H_2O), gradien tuyến tính trong 55 phút (3-45% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril)), gradien tuyến tính trong 5 phút (45%-90% pha động B), pha đẳng dòng trong 5 phút (90% pha động B), gradien tuyến tính trong 5 phút (90%-3% pha động B), và làm cân bằng lại trong 5 phút trong 97% pha động A, với tốc độ dòng 0,05 ml/phút. Khối phổ kế Q-Tof được vận hành trong ion dương, chế độ V kèm theo phát hiện trong khoảng từ 200 đến 2000 m/z. Các thông số nguồn là như sau: điện áp mao quản, 3,0kV, điện áp nón khi lấy mẫu 40V; nhiệt độ nguồn 120°C; nhiệt độ loại dung môi 250°C; tốc độ dòng khí loại dung môi 600 l/giờ. Chất chuẩn tham chiếu khối lượng Lockspray là glu-fib. Phương pháp MS^E là như sau: thời gian thu nhận 3-70 phút; khoảng dữ liệu 200-2000m/z; thời gian quét 1,5 giây; năng lượng thấp biểu hiện ở 6V, năng lượng cao thay đổi từ 10-30V.

Sự kết tụ kháng thể được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao loại trừ theo kích cỡ (size-exclusion, high-performance liquid chromatography: SEC-HPLC) bằng cách sử dụng Agilent 1100. Kháng thể mAb được pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml trong DPBS. Kháng thể (20µl) được bơm lên cột bảo vệ TSKgel SuperSW (4,6mm x 3,5cm, kích thước lỗ 4µm, Tosoh Bioscience), sau đó là cột TSKgel SuperSW3000 (4,6mm x 30cm, kích thước lỗ 4µm), được rửa giải ra khỏi cột bằng PBS 0,1M chứa NaCl 0,15M và NaN_3 0,05%, ở độ pH = 7,4, với tốc độ dòng bằng 0,3 ml/phút trong 20 phút. Tất cả các số liệu được phân tích bằng cách sử dụng

chương trình phần mềm Agilent ChemStation. Tỷ lệ % kết tụ được tính theo công thức [$PA_{kết\ tụ}/PA_{toàn\ phần}$]*100, trong đó PA = diện tích đỉnh hợp nhất.

Phân tích sự liên hợp maleimit-biotin:mAb bằng phương pháp UPLC/ESI-MS

Các kháng thể tinh chế được pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml trong DPBS (các mẫu được để ở nồng độ ban đầu nếu nồng độ này thấp hơn 1,0 mg/ml). Maleimit-PEG2-Biotin ((mal)-PEG2-Biotin) (Thermo Fisher Scientific) được hòa tan trong DPBS để thu được dung dịch gốc 20mM, sau đó pha loãng đến nồng độ 1mM trong DPBS. Mal-PEG2-Biotin được cho thêm vào 1ml mAb đã khử gắn mũ với tỷ lệ liên hợp 5:1 và được ủ ở nhiệt độ 22°C trong khi quay nhẹ nhàng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được loại muối bằng cách sử dụng cột loại muối Zeba kiểu quay. Sau đó, các kháng thể mAb được khử glycosyl hóa bằng cách sử dụng PNGaza F (New England BioLabs). Chất đệm G7 (10µl) và PNGaza F (2µl) được cho thêm vào mAb (90µl). Hỗn hợp phản ứng được ủ trong lò vi sóng Discover (CEM) trong 2 chu trình: 1) công suất lò vi song 10W, 37°C, 10 phút, sau đó dừng 5 phút; và 2) công suất lò vi sóng 2W, 37°C, 10 phút. Một phần mẫu được khử bằng cách cho thêm dithiothreitol (DTT) đến nồng độ cuối bằng 20mM, sau đó ủ ở nhiệt độ 60°C trong 3 phút.

Tiếp đó, các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng Waters Acquity UPLC và khối phổ kế Q-Tof Premier. Các mẫu (mỗi mẫu có khối lượng 0,5-2µg) được bơm vào cột loại muối MassPrep micro ở nhiệt độ 65°C, được rửa giải ra khỏi cột này bằng cách làm cân bằng trong 5 phút trong 95% pha động A, gradien (5-90% B) trong 10 phút, và làm cân bằng lại trong 10 phút trong 95% pha động A, với tốc độ 0,05 ml/phút. Pha động A là axit formic 0,1% trong nước. Pha động B là axit formic 0,1% trong axetonitril. Khối phổ kế Q-Tof được thực hiện ở ion dương, chế độ V kèm theo phát hiện trong khoảng 500-4000 m/z. Các thông số nguồn là như sau: điện áp mao quản 2,25kV (kháng thể nguyên vẹn)-2,50kV (kháng thể khử); điện áp nón khi lấy mẫu 65,0V (kháng thể nguyên vẹn) hoặc 50,0V (kháng thể khử); nhiệt độ nguồn 100°C; nhiệt độ loại dung môi 250°C; tốc độ dòng khí loại dung môi 550 l/giờ. Đỉnh protein được giải chập bằng cách sử dụng hàm số MassLynx MaxEnt 1. Hiệu quả liên hợp được tính theo công thức [$I_{biotinyl\ hóa}/(I_{biotinyl\ hóa}+I_{không\ được\ biến\ đổi})$]*100 của khối phổ được giải chập, trong đó I = cường độ đỉnh khối lượng.

Phân tích ái lực của mAb:kháng nguyên bằng phương pháp BIAcore

Nồng độ kháng thể được điều chỉnh để tạo ra tín hiệu 30-40 RU khi được liên kết với kháng nguyên. Các kháng thể mAb được làm tương thích với người được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực protein A chuẩn hoặc bằng phương pháp khử gắn mũ được bơm qua bộ cảm biến kháng IgG của người trên thiết bị BIAcore T100 (GE Healthcare) trong 1 phút với tốc độ dòng bằng 10 µl/phút. Bề mặt của bộ cảm biến được rửa bằng cách bơm chất đệm HBS-P trong 1 phút với tốc độ dòng bằng 50 µl/phút. Để ghi lại mức độ kết hợp của kháng nguyên với kháng thể mAb bị bắt giữ, dãy nồng độ kháng nguyên tăng dần được bơm trong 60 giây với tốc độ dòng bằng 50 µl/phút. Mức độ phân ly của kháng nguyên được theo dõi trong 30 phút với cùng tốc độ dòng. Bề mặt của bộ cảm biến được tái sinh bằng cách bơm $MgCl_2$ 3M trong 1 phút và sau đó bơm trong 30 giây với tốc độ dòng bằng 30 µl/phút. Các đồ thị cảm biến được phân tích bằng chương trình phần mềm đánh giá Biacore T100 bằng cách sử dụng mô hình gắn kết Langmuir 1:1.

Tạo ra Fab hai giá/đặc hiệu kép

Các đoạn Fab thu được từ kháng thể mAb được tạo ra riêng biệt bằng cách sử dụng papain được cố định, sau đó phân lập các đoạn Fab tinh khiết ra khỏi Fc/mAb chưa được cắt bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký protein A. Maleimido-PEG4-azit được tổng hợp bằng cách kết hợp NHS-maleimit và azido-PEG4-amin trong DMSO trong 1 giờ với tỷ lệ mol bằng 1:1. NHS không phản ứng được làm ngừng bằng cách cho thêm chất đệm Tris-HCl để ngăn ngừa hiện tượng homodime hóa. Các đoạn Fab được liên hợp với maleimido-PEG4-azit hoặc maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn (DBCO) với tỷ lệ mol của maleimit:Fab bằng 5:1 và để cho phản ứng xảy ra trong 4 giờ ở nhiệt độ 22°C. Mỗi đoạn Fab đã cải biến được loại muối hai lần trong DPBS để loại bỏ toàn bộ các sản phẩm không phản ứng, và các đoạn Fab được kết hợp với tỷ lệ mol bằng 1:1 với nồng độ cuối 2 mg/ml và được để tạo ra dime qua đêm ở nhiệt độ 22°C. Hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng phương pháp SDS-PAGE và hiệu suất dime hóa được ước tính bằng 20%. Dime tạo thành được tinh chế từ monome không phản ứng bằng phương pháp sắc ký lọc gel S-200.

Thử nghiệm Octet hai giá/đặc hiệu kép

Kháng nguyên CA9 của người được biotinyl hóa bị bắt giữ trên đầu cảm biến sinh học streptavidin (Pall) trong 4 phút. Sau khi ủ trong PBS trong 2 phút, các đầu này được ủ với Fab hai giá/đặc hiệu kép, riêng mAb, hoặc riêng Fab trong 5 phút. Sau khi ủ trong PBS trong 2 phút, các đầu này được ủ với endosialin/TEM-1 của người trong 5 phút. Cuối cùng, các đầu này được ủ trong PBS trong 2 phút nữa. Sự kết hợp và phân ly của protein với các đầu này được đánh giá trong toàn bộ quá trình.

Ví dụ 2 –Sự liên hợp gốc Cys80

Mục đích

Các công nghệ liên hợp đặc hiệu vị trí là cần thiết để tạo ra sản phẩm đồng nhất có tỷ lệ dược chất với kháng thể (drug-to-antibody ratio: DAR) xác định. Miền Vκ của kháng thể mAb của thỏ, như miền thu được từ *Oryctolagus cuniculus,* có thể chứa xystein ở vị trí 80 (được gọi là "Cys80") (Fig.1A) và vùng Cκ có thể chứa xystein ở vị trí 171 ("Cys171") (Fig.1B). Phương pháp lập mô hình bằng cách mô phỏng trên máy tính dự đoán rằng các gốc Cys80 và Cys171 có thể tạo thành liên kết disulfua, do hai nguyên tử S được dự đoán là cách nhau khoảng 1,6 Å (Fig.2A). Các kháng thể mAb của người có các gốc prolin, serin, hoặc alanin ở vị trí 80 (Fig.1A), và serin ở vị trí 171 (Fig.1B), do đó không có cầu nối disulfua giữa vùng biến đổi và vùng ổn định (Fig.2B).

Cấu trúc tinh thể gần nhất với trình tự Vκ và Cκ thỏ hoặc người được xác định bằng cách sử dụng cơ sở dữ liệu BLAST pdb và được dùng làm khuôn để lập mô hình cấu trúc của kháng thể mAb 155D5. Các mô hình được tạo ra bằng cách sử dụng công cụ "Build Homology Models" của Discovery Studio (Accelrys). Mô hình có năng lượng toàn phần thấp nhất được chọn, được xác định kiểu với trường lực CHARMm, và năng lượng này còn được làm giảm đến mức tối thiểu bằng hai vòng giảm thiểu năng lượng bằng cách sử dụng công cụ "Minimize". Sau đó, các vòng CDR được tinh chỉnh bằng cách sử dụng công cụ "Model Antibody Loops". Mô hình có năng lượng toàn phần thấp nhất được chọn, được xác định kiểu bằng trường lực CHARMm, và năng lượng này còn được làm giảm đến mức tối thiểu như trên đây. Sự lân cận của

gốc Cys80 và Cys171 (Fig.2A) dự đoán rằng các gốc xystein này có thể tạo ra liên kết disulfua. Công cụ "Build Mutants" được dùng để biểu hiện liên kết disulfua này.

Do các liên kết disulfua là yếu tố quan trọng để duy trì tính toàn vẹn cấu trúc bậc hai và bậc ba, điều này lại cần thiết cho hoạt tính sinh học của kháng thể, điều quan trọng là cần chứng minh liên kết Cys80-Cys171 đã dự đoán có tồn tại trên thực tế hay không. Do đó, các thử nghiệm đặc biệt *ad hoc* được tiến hành để chứng minh rõ ràng là kháng thể mAb của thỏ chứa liên kết này (Bảng 4).

Bảng 4. Chứng minh sự tồn tại của liên kết disulfua Cys80-Cys171

Trình tự peptit (vị trí)	Khối lượng dự đoán (Da)	Khối lượng quan sát được (Da)
DCTYNLSSTLSLTK (170-183) (SEQ ID NO:22)	1545,7465	Không quan sát được
FTLTITGVQCD (71-81) (SEQ ID NO:23)	1197,582	Không quan sát được
DCTYNLSSTLSLTK=FTLTITGVQCD (SEQ ID NO:22) (SEQ ID NO:23) (các peptit có liên kết disulfua như nêu trên)	2741,3285	2740,2659

Phương pháp phân tích LC-MS/MS được thực hiện đối với sản phẩm cắt Glu-C/Asp-N của kháng thể MAb 155D5 của thỏ (từ thỏ NZW). Chỉ các khối lượng tương ứng với cys80-cys171 có liên kết disulfua được phát hiện, điều này cho thấy rằng gốc cys80 tạo thành liên kết disulfua với gốc cys171 trong IgG của thỏ. Phân tích tương tự được thực hiện bằng cách sử dụng kháng thể mAb 1-55-2 (từ thỏ b9).

Kháng thể mAb được khảm của loài-người được tạo ra bằng cách dung hợp giữa: i) vùng biến đổi từ loài mà trong đó kháng thể mAb được tạo ra; và ii) vùng ổn định của người. Quá trình này được gọi là khảm hóa. Kháng thể mAb được làm tương thích với người chủ yếu được tạo ra từ vùng biến đổi và vùng ổn định của người, ngoại trừ các gốc cần thiết cho sự gắn kết kháng nguyên, thu được từ cùng loài của vật chủ mà kháng thể mAb được tạo ra từ đó. Quá trình này được gọi là làm cho giống với của người. Để thiết kế các kháng thể mAb của người được khảm hoặc được làm tương thích với người, trong đó các kháng thể mAb được tạo ra ở vật chủ thuộc loài

Oryctolagus cuniculus, toàn bộ các miền ổn định cũng như phần lớn vùng biến đổi (nếu được làm tương thích với người) được thay thế về mặt di truyền bằng trình tự vùng ổn định của người và vùng biến đổi của người. Sau khi khảm hóa hoặc làm cho giống với của người, gốc Cys80 trong vùng Vκ không tạo ra liên kết disulfua với vị trí 171 trong vùng Cκ nữa (Fig.2C), và do đó không được ghép cặp.

Các họ Vκ của thỏ NZW dòng mầm có gốc xystein ở vị trí 80 như được thể hiện trên Fig.3 (các vùng CDR được loại bỏ, và vùng khung (FWR) 1, 2, và 3 được dóng thẳng hàng).

Phát hiện và phân tích xystein không bắt cặp ở vị trí 80

Các vùng ổn định thỏ của 155D5 và 1E4 (kháng CA9), 1-55-2 (kháng hTEM1), cũng như 33O11 (kháng MSLN), tất cả các vùng này chứa gốc Cys80 và được tạo ra như được mô tả trong Ví dụ 1, được thay thế bằng vùng ổn định người của IgG1κ để tạo ra kháng thể mAb được khảm thỏ/người, như được mô tả trong phần khác của bản mô tả này. Cụ thể, vùng VH thỏ của 155D5 được dung hợp với vùng Cγ người để tạo ra xi155D5HC, và vùng Vκ thỏ của 155D5 được dung hợp với vùng Cκ người để tạo ra xi155D5LC. Kháng thể mAb 155D5 được khảm thỏ/người có gốc Cys80 không được ghép cặp được gọi ở đây là xi155D5.

Vùng VH của kháng thể 1-55-2 được dung hợp với vùng Cγ của người để tạo ra xi1-55-2H, và vùng Vκ thỏ của kháng thể 1-55-2 được dung hợp với vùng Cκ người để tạo ra xi1-55-2LC. Kháng thể mAb 1-55-2 được khảm thỏ/người có gốc Cys80 không được ghép cặp được gọi ở đây là xi1-55-2.

Vùng VH thỏ 1E4 được dung hợp với vùng Cγ của người để tạo ra xi1E4HC, và vùng Vκ của thỏ 1E4 được dung hợp với vùng Cκ của người để tạo ra xi1E4LC. Kháng thể mAb 1E4 khảm hóa của thỏ/người human có gốc Cys80 không được ghép cặp được gọi ở đây là xi1E4.

Vùng VH thỏ của 33O11 được dung hợp với vùng Cγ người để tạo ra xi33O11HC, và vùng Vκ thỏ của 33O11 được dung hợp với vùng Cκ người để tạo ra xi33O11LC. Kháng thể mAb 33O11 được khảm thỏ/người (xi33O11) có gốc Cys80 không được ghép cặp được gọi ở đây là xi33O11.

Do gốc Cys171 được thay thế bằng Ser171 trong quá trình khảm, các kháng thể

được khảm (xi155D5, xi1-55-2, xi1E4, và xi33O11) chứa gốc xystein không ghép cặp ở vị trí 80 trong Vκ (được gọi là "Cys80"). Khi được khử bằng cách sử dụng điều kiện khắc nghiệt (DTT 20mM ở nhiệt độ 60°C trong 5 phút), khối lượng phân tử (khối lượng) của chuỗi nhẹ xi155D5 của kháng thể mAb đã tinh chế-protein A bằng 23382 Da (Fig.4A). Tuy nhiên, khi được đưa vào các điều kiện khử nhẹ (DTT 100μM, nhiệt độ trong phòng, 30 phút), khối lượng tăng thêm 120Da (Fig.4B). Sự tăng khối lượng này gợi ý rằng gốc Cys80 có thể tạo ra liên kết disulfua với xystein tự do, được gọi là xystein "gắn mũ". Cấu trúc phân tử này, sinh ra từ phản ứng được gọi là "xysteinyl hóa", được gọi là Cys80 "được gắn mũ". Để khẳng định giả thuyết này, kháng thể mAb xi155D5 được cắt bằng Asp-N và Glu-C, và khối lượng của các peptit được phân tích. Phân tích khối phổ của các đoạn peptit tương ứng với các gốc từ 71 đến gốc Cys80 (FTLTITGVQC) (SEQ ID NO:24) cho thấy khối lượng phân tử tăng lên 119 Da (Bảng 5), nhờ đó xác nhận là gốc Cys80 được gắn mũ.

Bảng 5. Phương pháp đo khối phổ của các đoạn peptit 71-Cys80 của xi155D5

Trình tự peptit	Khối lượng đoạn (Da)	Khối lượng quan sát được (Da)	Hiệu số Δ của khối lượng (Da)
FTLTITGVQC (SEQ ID NO:24)	1082,555	1201,5544	118,9994
TLTITGVQC (SEQ ID NO:25)	935,4866	1054,4946	119,008
LTITGVQC (SEQ ID NO:26)	834,4389	953,4397	119,0008
TITGVQC (SEQ ID NO:27)	721,3549	840,3552	119,0003
ITGVQC (SEQ ID NO:28)	620,3072	739,3067	118,9995
TGVQC (SEQ ID NO:29)	507,2231	626,2235	119,0004
GVQC (SEQ ID NO:30)	405,47	525,1809	119,7109
QC (SEQ ID NO:31)	249,28	369,0883	119,8083

Do sự không có mặt liên kết disulfua Cys80-Cys171 có thể dẫn đến tính mất ổn

định của kháng thể, sự phá vỡ gắn kết kháng nguyên, hoặc cả hai vấn đề này, thử nghiệm về tính ổn định kháng thể và sự gắn kết kháng nguyên được tiến hành. Tính ổn định của xi155D5 được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm SE-HPLC. Thử nghiệm này đánh giá xem sự không có mặt của liên kết disulfua Cys80-Cys171 có thể dẫn đến sự kết tụ (do có thể có liên kết Cys80-Cys80 giữa các phân tử), hoặc sự phân hủy (do độ nhạy với proteaza tăng lên) hay không. Kháng thể đã tinh chế ở nồng độ 1 mg/ml trong 1X PBS được bảo quản ở nhiệt độ -80°C hoặc 37°C trong 1 tuần. 10µl xi155D5 được bơm vào cột SuperSW3000 (TOSOH Biosciences, 4,6mm X 30cm, cỡ hạt 4µm) được trang bị cột bảo vệ TSKgel nối tiếp có kích thước 4,6mm X 3,5cm với tốc độ dòng 0,3 ml/phút với pha động là natri phosphat 0,1M, NaCl 0,15M, NaN_3 0,05%. Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về mức độ kết tụ giữa hai điều kiện bảo quản (Fig.5A và Fig.5B). Mức độ kết tụ nằm trong khoảng từ 3 đến 4% và do đó nằm trong khoảng bình thường của IgG1 của người điển hình (số liệu không được thể hiện). Các sản phẩm có sự phân hủy rất ít hoặc không phân hủy được quan sát thấy trong điều kiện bảo quản bất kỳ (Fig.5). Các kết quả này gợi ý rằng xi155D5 không có liên kết disulfua Cys80-Cys171 là protein ổn định trong điều kiện bảo quản được thử nghiệm.

Để xác định có hiện tượng khảm, và do đó có sự mất liên kết disulfua Cys80-Cys171, gây ra sự rối loạn cấu trúc dẫn đến mất sự gắn kết kháng nguyên, ái lực gắn kết của các kháng thể mAb 155D5, xi155D5, 1-55-2, và xi1-55-2 được đánh giá bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt. Phối tử biotinyl hóa (biotin-hTEM1 đối với kháng thể 1-55-2, biotin-CA9 đối với kháng thể 155D5) được bắt giữ trên chip CAP BIAcore biotin được phủ (GE Healthcare, Piscataway, NJ) bằng cách sử dụng HBS-EP làm chất đệm chạy. Mức bắt giữ kháng nguyên cuối cùng lần lượt bằng 130 RU và 280 RU, đối với biotin-TEM1 và biotin-CA9. Dãy dung dịch pha loãng từng bậc của kháng thể (120µl với nồng độ 0-50 nM) được cho đi qua chip đã phủ phối tử. Quan sát sự phân ly trong 25 phút. Bề mặt chip được tái sinh bằng GuHCl 6M, NaOH 250mM. Các đồ thị cảm biến được tham chiếu hai lần và các thông số động học được xác định bằng cách sử dụng chương trình phần mềm BIAEvaluations (phiên bản 4.1). Quan sát thấy ái lực gắn kết không đáng kể hoặc không có do sự khảm hai kháng thể mAb khác nhau (Bảng 6), điều này gợi ý rằng sự không có mặt liên kết disulfua

Cys80-Cys171 không phá vỡ vùng gắn kết.

Bảng 6- Hằng số động học của kháng thể mAb của thỏ và được khảm

mAb	k_a ($M^{-1}sec^{-1}$)	k_d (sec^{-1})	K_D (M)
1-55-2	$3,7 \times 10^6$	$5,8 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-11}$
xi1-55-2	$1,5 \times 10^6$	$7,1 \times 10^{-5}$	$4,6 \times 10^{-11}$
155D5	$5,1 \times 10^5$	$2,1 \times 10^{-5}$	$4,1 \times 10^{-11}$
xi155D5	$4,6 \times 10^5$	$2,4 \times 10^{-5}$	$5,1 \times 10^{-11}$

Đánh giá tính hữu ích của gốc Cys80 đối với sự liên hợp các tác nhân chức năng

Sau khi đã chứng minh được rằng sự không có mặt liên kết disulfua Cys80-Cys171 không làm rối loạn cấu trúc, đánh giá khả năng thay thế xystein gắn mũ bằng hợp chất phản ứng thiol. Nhóm phản ứng thiol có thể được liên kết với nhóm liên kết, nhóm này lại có thể được liên kết với phân tử hữu ích cho việc điều trị hoặc chẩn đoán, được gọi ở đây là "tác nhân chức năng". Các tác nhân chức năng có thể bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ (như các chất hóa trị liệu), chất tạo chelat, lipit, và dược chất.

Để thay thế gốc xystein gắn mũ bằng tác nhân chức năng, trước tiên, xystein gắn mũ này được loại bỏ. Việc cho các kháng thể mAb đã tinh chế tiếp xúc với điều kiện khử để có thể phá vỡ liên kết disulfua giữa Cys80 và xystein gắn mũ, được gọi ở đây là "khử gắn mũ". Tuy nhiên, các điều kiện khử dưới mức tối ưu, ví dụ, điều kiện khử khắc nghiệt, cũng có thể phá vỡ liên kết disulfua trong mạch và giữa các mạch, vì thế làm ảnh hưởng đến cấu trúc và hoạt tính của kháng thể mAb. Do đó, phát triển phương pháp khử gắn mũ bao gồm bước loại bỏ xystein gắn mũ bằng cách sử dụng điều kiện khử êm dịu, sau đó oxy hóa lại bằng dung dịch đệm chứa Tris mà không làm thay đổi cấu trúc và hoạt tính của kháng thể mAb, trong khi vẫn cho phép loại bỏ xystein gắn mũ. Nhiều chất khử được đánh giá ban đầu, bao gồm glutathion khử, xystein, TCEP, và DTT. Glutathion không loại bỏ hữu hiệu xystein gắn mũ (số liệu không được thể hiện). Cả DTT và TCEP đều loại bỏ hữu hiệu xystein gắn mũ, nhưng nồng độ cao cũng gây ra sự phá vỡ gần như hoàn toàn các liên kết disulfua trong mạch và cũng có thể là một số liên kết disulfua giữa các mạch (số liệu không được thể hiện).

Chất khử xystein nhẹ loại bỏ hữu hiệu xystein gắn mũ và chỉ quan sát thấy sự phá vỡ trong mạch rất hạn chế. Sự oxy hóa lại được kiểm tra bằng cách sử dụng dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm Tris, và chất oxy hóa mạnh $CuSO_4$. Sự oxy hóa lại các liên kết disulfua trong mạch đã bị phá vỡ không được quan sát thấy với dung dịch đệm phosphat, trong khi $CuSO_4$ sửa đổi hữu hiệu và nhanh chóng liên kết disulfua, nhưng không được đánh giá thêm do độc tính vốn có của nó so với Tris. Điều kiện tối ưu hóa được làm thích ứng với định dạng cột để cho phép tinh chế lần lượt và khử gắn mũ từ nguyên liệu. Với phương pháp này, kháng thể được gắn kết với nhựa protein A và được ủ với tốc độ dòng giới hạn (0,5 ml/phút) với chất đệm chứa xystein 5mM trong 16 giờ để khử (phá vỡ) liên kết disulfua của Cys80-xystein, sau đó rửa bằng dung dịch đệm chứa Tris không chứa xystein trong 60 giờ để loại bỏ xystein được giải phóng bởi phương pháp xử lý này và oxy hóa lại liên kết disulfua trong mạch đã khử bất kỳ. Sau đó, kháng thể mAb được rửa giải trong chất đệm glyxin có độ pH thấp. Trong thử nghiệm làm ví dụ mà trong đó phương pháp khử gắn mũ được áp dụng với xi155D5, khối lượng của kháng thể mAb đã tinh chế, không được khử được xác định, và ~99% kháng thể mAb được phát hiện là được khử gắn mũ, như được chứng minh bởi sự giảm khối lượng tương đương với hai xystein tự do (Fig.6A và Fig.6B). Thử nghiệm thiol tự do xác nhận sự có mặt của hai nhóm thiol trong mỗi kháng thể mAb, điều này cũng chứng minh sự oxy hóa lại hữu hiệu (số liệu không được thể hiện).

Gốc Cys80 đã khử gắn mũ có thể được liên hợp với maleimit

Xystein là α-axit amin có mạch bên không phân cực (thiol; -SH). Mạch bên thiol đã khử trong xystein không được ghép cặp có thể đóng vai trò là tác nhân ái nhân có thể phản ứng với phân tử ái điện tử như maleimit, hợp chất hóa học có công thức $H_2C_2(CO)_2NH$. Liên kết đôi ái điện tử trong maleimit phản ứng dễ dàng với nhóm thiol ái nhân được phát hiện trên xystein để tạo ra liên kết thioete cacbon-lưu huỳnh bền vững. Tính không phân cực của mạch bên thiol, tùy thuộc vào gốc xung quanh, có thể tạo ra tính kỵ nước cho xystein để có thể ngăn ngừa sự tiếp xúc với dung môi cần thiết cho các biến đổi hóa học. Ngoài ra, vị trí của gốc xystein trong trường hợp cấu trúc bậc hai của peptit mà nó được đặt trong đó có thể ngăn ngừa them sự tiếp cận của phân tử có hoạt tính thiol. Việc kiểm tra bằng thử nghiệm để xác định xem gốc Cys80

có thể phản ứng với phân tử có hoạt tính thiol sau khi khử gắn mũ hay không được thực hiện. Kháng thể xi155D5 đã khử gắn mũ được ủ với maleimit-PEG2-biotin như được mô tả trong phần khác của bản mô tả này. Phân tích khối phổ cho thấy rằng 94% kháng thể mAb được liên hợp với maleimit-PEG2-biotin như được thể hiện bởi sự tăng khối lượng phân tử thêm 526 Da (Fig.7), tương ứng với khối lượng của tác nhân chức năng. Vì mỗi chuỗi nhẹ được phát hiện là liên hợp (đỉnh khối lượng đơn, Fig.7), tỷ lệ của maleimit-PEG2-biotin với xi155D5 đều bằng 2:1. Một maleimit-PEG2-biotin được liên hợp với gốc Cys80 trong mỗi chuỗi nhẹ của hai chuỗi nhẹ trong kháng thể mAb được khảm ($Cys80^1$ và $Cys80^2$).

Các kết quả này chứng minh rằng gốc Cys80 và Cys171 tạo ra liên kết disulfua để liên kết các vùng Vκ và Cκ của kháng thể mAb của thỏ. Khi kháng thể mAb của thỏ được khảm, gốc Cys171 được thay thế bằng gốc Ser171 có mặt trong vùng Cκ của người. Sự thay thế này làm phá vỡ liên kết disulfua Cys80-Cys171. Khi đánh giá tác dụng làm mất cầu nối disulfua này đối với tính ổn định cấu trúc và hoạt tính của kháng thể mAb khảm tạo thành so với kháng thể mAb gốc của thỏ, đã quan sát được rằng kháng thể mAb khảm là ổn định và có hoạt tính. Đã phát hiện được rằng cả gốc $Cys80^1$ và $Cys80^2$, mà vẫn không được ghép cặp trong kháng thể mAb khảm, đều được gắn mũ bằng xystein tự do (xystein gắn mũ). Sau đó, phương pháp loại bỏ xystein gắn mũ (khử gắn mũ), trong khi vẫn duy trì tính ổn định cấu trúc và hoạt tính của kháng thể mAb khảm tạo thành, được phát triển. Ngoài ra, đã chứng minh được rằng có thể thu được hiệu suất liên hợp kháng thể mAb với maleimit-PEG2-biotin cao với tỷ lệ của tác nhân chức năng với mAb bằng 2:1.

Làm cho kháng thể mAb của thỏ giống với của người

Các kháng thể mAb khảm có thể gây miễn dịch khi được sử dụng cho người và do đó cần làm cho kháng thể mAb của thỏ giống với của người bằng cách thay thế trình tự thỏ bằng trình tự người trong các vùng Vκ và VH. Trình tự axit amin của kháng thể mAb 155D5 được phân tích bằng cách sử dụng chương trình tìm kiếm BLAST dựa trên cơ sở dữ liệu miền biến đổi của người trên trang web http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/ để xác định trình tự người có tính tương đồng cao nhất với trình tự thỏ. IGHV3-64*04 và IGKV1-5*03 được xác định là trình tự tốt

nhất để làm cho giống với của người, do việc sử dụng chúng dẫn đến số lượng gốc thay thế của thỏ là ít nhất (Fig.8).

Các trình tự 155D5 tương ứng với miền gắn kết kháng nguyên như được xác định bởi Kabat và Chothia CDRH1, Chothia CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, và CDRL3 được chèn vào các vùng khung (FWR) của IGHV3-64*04 hoặc IGKV1-5*03 của người để tạo ra kháng thể mAb 155D5 được làm tương thích với người, có tên là zu155D5-1 (Bảng 7 và Bảng 8).

Trong quá trình làm cho 155D5LC (zu155D5LC) giống với của người, gốc Cys80 được duy trì, là gốc không được ghép cặp do trình tự kappa người có gốc Ser171 trái ngược với gốc Cys171. zu155D5-1 được tạo ra và được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp tinh chế protein A chuẩn, và được phát hiện là được gắn mũ, như được chứng minh bởi sự thay đổi khối lượng sau khi khử gắn mũ là 233 Da, xấp xỉ tương ứng với hai xystein gắn mũ (Fig.9). Như quan sát được với xi155D5, zu155D5-1 cũng có thể được khử gắn mũ với hiệu suất gần bằng 100% (Bảng 9). Tuy nhiên, việc khử gắn mũ dẫn đến mức độ kết tụ lớn (70%) so với mức chỉ 14% trong xi155D5. Khi zu155D5-1 được cho phản ứng với maleimit-PEG2-biotin, quan sát thấy sự liên hợp bằng 0% trong khi xi155D5 được liên hợp ở mức 93% (Bảng 9). Các kết quả này là bất ngờ do chúng gợi ý rằng: 1) việc có xystein ở vị trí 80, mặc dù là cần thiết, nhưng không đủ để cho phép sự liên hợp đặc hiệu vị trí của tác nhân chức năng; và 2) trong một số điều kiện, sự cố gắng liên hợp đối với Cys80 có thể dẫn tới sự kết tụ ở mức cao không thích hợp để sản xuất dược chất. Tuy nhiên, do các nghiên cứu phân tích xi155D5 theo sáng chế đã chứng minh được rằng ít nhất là trong một số điều kiện, sự liên hợp của tác nhân chức năng đối với gốc Cys80 cũng có thể rất hữu hiệu, tiếp theo là đánh giá các gốc quanh gốc Cys80 có thể ảnh hưởng đến hiệu quả liên hợp hay không. Do đó, các mô hình cấu trúc của xi155D5 khảm được tạo ra (Fig.10), điều này cho thấy rằng các gốc Val11, Ala14, Gly17, Thr18, Lys63, Thr76, Gly77, Val78, Ala83, Glu103, và Leu104 ở rất gần (trong khoảng 18 Å) với gốc Cys80 và do đó có khả năng sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả liên hợp của nó.

Hai phiên bản của FWR1 (FWR1a-b), một phiên bản của FWR2, ba phiên bản của FWR3 (FWR3a-c), và hai phiên bản của FWR4 (FWR4a-b) được thiết kế dựa trên các gốc nêu trên (Bảng 7).

Bảng 7. Các phiên bản của khung thu được từ họ Vκ người IGKV1-5

Họ Vκ của người	Mã phiên bản FWR	FWR1	FWR2	FWR3	FWR4
IGKV1-5	A	DIQMTQSPSTLS ASVGDRVTITC (SEQ ID NO:32)	WYQQKPGK APKLLIY (SEQ ID NO:33)	GVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQCDDFATYYC (SEQ ID NO:34)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:35)
IGKV1-5	B	DIQMTQSPSTVS AAVGGTVTITC (SEQ ID NO:36)	n/a	GVPSRFSGSGSGTEFTL TITGVQCDDFATYYC (SEQ ID NO:37)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:38)
IGKV1-5	C	n/a	n/a	GVPSRFKGSGSGTEFTL TITGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:39)	n/a

Các gốc in đậm thể hiện sự khác biệt giữa các biến thể của khung. n/a: không áp dụng.

Một loạt các biến thể 155D5 được làm tương thích với người được tạo ra chứa tổ hợp các khung này và Cys80-Xaa$_1$-Xaa$_2$-Phe83 (còn được gọi là C-X-X-F hoặc CXXF) hoặc Cys80-Xaa$_1$-Xaa$_2$-Ala83 (còn được gọi là C-X-X-A hoặc CXXA), nhờ đó "Xaa" hoặc "X" thể hiện các axit amin ở vị trí 81 và 82 (Bảng 8).

Bảng 8. Các biến thể 155D5 được làm tương thích với người thu được từ họ Vκ người IGKV1-5

Tên mAb	Tổ hợp FWR	axit amin 80-83
zu155D5-1	FWR1a,FWR2a,FWR3a,FWR4a	CXXF
zu155D5-2	FWR1a,FWR2a,FWR3b,FWR4a	CXXF
zu155D5-3	FWR1a,FWR2a,FWR3a,FWR4a	CXXA
zu155D5-4	FWR1a,FWR2a,FWR3b,FWR4a	CXXA
zu155D5-5	FWR1a,FWR2a,FWR3c,FWR4a	CXXA
zu155D5-6	FWR1b,FWR2a,FWR3b,FWR4a	CXXA
zu155D5-7	FWR1a,FWR2a,FWR3b,FWR4b	CXXA

Đã quan sát được rằng, bất kể phiên bản FWR được sử dụng, các kháng thể mAb được làm tương thích với người có motif C-X-X-F có sự kết tụ cao (sau khi khử gắn mũ) và mức độ liên hợp kém (Bảng 9). Ngược lại, 4 trong số 5 biến thể mAb chứa motif C-X-X-A, và bất kể phiên bản FWR được sử dụng, có tỷ lệ % hiệu suất liên hợp cao (≥80%) và sự kết tụ thấp (sau khi khử gắn mũ) là <18% (Bảng 9). zu155D5-4 là trường hợp ngoại lệ có tỷ lệ % hiệu quả liên hợp thấp và sự kết tụ cao sau khi khử gắn

mũ. Cần lưu ý rằng kháng thể zu155D5-4 có xu hướng kết tụ không phụ thuộc vào việc khử gắn mũ, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả quan sát được. Các số liệu này gợi ý rằng Phe83 tham gia vào việc gây ra sự kết tụ cao sau khi khử gắn mũ và không có lợi cho sự liên hợp đối với Cys80.

Bảng 9. Mức độ kết tụ và hiệu suất liên hợp của xi155D5 so với các biến thể khác của zu155D5

	Tỷ lệ % kết tụ				
Tên kháng thể mAb	ProA	Khử gắn mũ	Tỷ lệ % khử gắn mũ	Tỷ lệ % liên hợp	Axit amin 80-83
xi155D5	không xác định	14,20%	100,00%	93,90%	CXXA
zu155D5-1	1,10%	**70,10%**	100,00%	**0,00%**	**CXXF**
zu155D5-2	10,10%	**44,50%**	100,00%	**0,00%**	**CXXF**
zu155D5-3	0,00%	17,30%	100,00%	80,10%	CXXA
zu155D5-4	10,80%	**28,30%**	100,00%	**25,90%**	CXXA
zu155D5-5	7,40%	13,30%	100,00%	86,90%	CXXA
zu155D5-6	1,60%	6,70%	100,00%	88,20%	CXXA
zu155D5-7	4,90%	12,30%	100,00%	89,30%	CXXA

Các chữ in đậm thể hiện motif C-X-X-F và các giá trị không đáp ứng tiêu chuẩn liên hợp.

Cần đạt được mức độ kết tụ bằng 25% hoặc thấp hơn là điểm bắt đầu của sự tối ưu hóa quá trình xuôi dòng, nhờ đó sự tối ưu hóa thêm thông số lên men, điều kiện tinh chế và các dược phẩm có thể đạt được mức độ kết tụ mong muốn hơn bằng 5% hoặc thấp hơn. Cũng mong muốn đạt được hiệu quả liên hợp bằng 70% hoặc cao hơn để làm giảm thiểu lượng hao phí sản phẩm, chi phí của hàng hóa, và làm tăng lên đến mức tối đa tính đồng nhất của sản phẩm. Sau đây, việc đánh giá được tập trung vào sự đáp ứng và vượt quá các thông số kỹ thuật này bằng cách ngoại suy các quy tắc để áp dụng cho phương pháp làm cho kháng thể mAb thỏ giống với kháng thể của người.

Kháng thể 155D5-1 được tạo ra theo thực hành tiêu chuẩn, bao gồm bước sử dụng trình tự dòng mầm người tương đồng nhất với trình tự gốc. Nhờ phương pháp thực hành này, phân họ Vκ người IGKV1-5 được dùng để làm cho kháng thể 155D5 giống với của người, có tỷ lệ % đồng nhất bằng 70,5% (số liệu không được thể hiện) và chứa gốc Phe83. Các phân họ Vκ khác, có tỷ lệ % đồng nhất tương tự (số liệu

không được thể hiện), cũng chứa gốc Phe83 (Fig.8). Do gốc này dường như có ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu quả liên hợp gốc Cys80 và gây ra mức độ kết tụ cao, sự có mặt hoặc không có mặt của gốc Phe83 trong họ Vκ người khác được đánh giá, mặc dù thực tế là tính đồng nhất cao nhất được phát hiện trong các họ Vκ này là thấp hơn (68,4%) và do đó chúng thường không được sử dụng để làm cho kháng thể 155D5 giống với của người. Do tất cả các họ Vκ của người, ngoại trừ IGKV4, IGKV5, và IGKV7 có nhiều phân họ, tất cả các phân họ phụ được dóng thẳng hàng trong họ của chúng (số liệu không được thể hiện). Sau khi loại bỏ trình tự còn thừa, chỉ một trình tự duy nhất được duy trì đối với mỗi họ trong số các họ IGKV-4, -5, -6, -6D, và -7, mà có thể được sử dụng để làm cho giống với của người. Đối với các họ IGKV-1, -2, và -3, phân họ có tính tương đồng gần nhất với trình tự liên ứng được chọn làm khung để làm cho kháng thể 155D5 giống với của của người. Phân tích sơ bộ cho thấy rằng trong khi một số họ trong số các họ Vκ này chứa gốc Phe83, các họ còn lại không chứa gốc này (và Bảng 10).

Để nghiên cứu hiệu quả của sự có mặt hoặc không có mặt của gốc Phe83 trong trường hợp các họ Vκ này, các vùng CDR của kháng thể 155D5 được ghép di truyền vào các khung người IGKV1-39*01, IGKV2-40*01, IGKV3-11*01, IGKV4-1*01, IGKV5-2*01, IGKV6-21*01, IGKV6D-41*01, và IGKV7-3*01. IGKV5-2*01 Asn20, chứa vị trị glycosyl hóa được liên kết với N ở gốc 20, và biến thể Thr20 của nó không được đưa vào phân tích này do khung IGKV5-2*01 Asn20 không thể phân tích được bằng phương pháp khối phổ do tính không đồng nhất của nó, và biến thể của nó không được biểu hiện rõ. IGKV7-3*01 Asn81 không được đưa vào phân tích này do nó không thể phân tích được bằng phương pháp khối phổ. Tuy nhiên, biến thể IGKV7-3*01-Glu81 được đưa vào phân tích này. Các kết quả sau đây thu được từ phân tích này (Bảng 10):

1. Kháng thể mAb được làm tương thích với người có trình tự huIGKV1-39 và chứa gốc Phe83 có sự tăng mức độ kết tụ từ 0 đến 26% sau khi khử gắn mũ; hiệu suất liên hợp ở mức ranh giới chấp nhận được (68%) nhưng mức độ kết tụ >25% là không chấp nhận được;
2. Kháng thể mAb được làm tương thích với người có trình tự huIGKV2-40 chứa dòng mầm Val83 của người; kháng thể mAb này có mức độ kết tụ <25% sau

khi khử gắn mũ (11%) và hiệu suất liên hợp >70% (92%). Các thông số này là chấp nhận được, gợi ý rằng dòng mầm người Val83 là có lợi để ghép cặp với gốc Cys80 để cho phép liên hợp Cys80;

3. Kháng thể mAb được làm tương thích với người có trình tự huIGKV3-11 chứa dòng mầm người Phe83; trong khi mức độ kết tụ nhỏ hơn 25%, hiệu suất liên hợp bằng 55%, do đó, không đáp ứng tiêu chuẩn >70%;
4. Kháng thể mAb được làm cho giống của người có trình tự huIGKV4-1 chứa dòng mầm người Val83; kháng thể mAb này có mức độ kết tụ <25% sau khi khử gắn mũ (6%) và hiệu suất liên hợp >70% (82%). Các thông số này là chấp nhận được, gợi ý rằng dòng Val83 của người là có lợi để ghép cặp với gốc Cys80 để cho phép liên hợp Cys80, như quan sát được với trình tự huIGKV2-40;
5. Kháng thể mAb được làm tương thích với người có các trình tự huIGKV6-21 hoặc huIGKV6D-41, cả hai trình tự này chứa dòng mầm Ala83 của người; các kháng thể mAb này có mức độ kết tụ <25% sau khi khử gắn mũ và hiệu suất liên hợp >70%. Các thông số này là chấp nhận được, gợi ý rằng dòng mầm người Ala83 là có lợi để ghép cặp với Cys80 để cho phép liên hợp Cys80, như quan sát được với trình tự xi155D5; và
6. Kháng thể mAb được làm tương thích với người có trình tự huIGKV7-3-Glu81 chứa dòng mầm người Thr83; kháng thể mAb này có mức độ kết tụ <25% sau khi khử gắn mũ (6%) và hiệu suất liên hợp gần bằng 100%. Các thông số này là chấp nhận được, gợi ý rằng dòng mầm người Thr83 là có lợi để ghép cặp với gốc Cys80 để cho phép liên hợp Cys80.

Bảng 10. Mức độ kết tụ và hiệu suất liên hợp của các biến thể zu155D5 khác nhau được tạo ra bằng cách sử dụng các họ phụ Vκ của người khác nhau

		Tỷ lệ % kết tụ			
mAb được làm tương thích với người	Axit amin 80-83	ProA	Được khử gắn mũ	Tỷ lệ % khử gắn mũ	Tỷ lệ % liên hợp
zu155D5-1 (huVK1-5)	**CXXF**	1,10%	**70,10%**	100,00%	**0,00%**
zu155D5-huVK1-39	**CXXF**	0,00%	**26,00%**	100,00%	**68,70%**

zu155D5-huVK2-40	CXXV	9,60%	11,70%	100,00%	92,70%
zu155D5-huVK3-11	**CXXF**	6,20%	16,50%	100,00%	**55,00%**
zu155D5-huVK4-1	CXXV	0,00%	6,30%	100,00%	82,70%
zu155D5-huVK6-21	CXXA	13,80%	15,00%	61,70%	81,50%
zu155D5-huVK6D-41	CXXA	9,30%	11,90%	62,00%	79,80%
zu155D5-huVK7-3-Glu81	CXXT	0,00%	6,30%	100,00%	100,00%

Các chữ in đậm thể hiện motif C-X-X-F và các giá trị không đáp ứng thông số kỹ thuật của sự liên hợp.

Các kết quả này chứng minh rằng vị trí 83 ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu suất liên hợp Cys80 khi vị trí này là phenylalanin, và cho thấy rằng, ngoài alanin, valin và threonin có thể thay thế Phe83 để cho phép liên hợp Cys80.

Trong trường hợp các kháng thể mAb khác, để khẳng định rằng Phe83 liên quan đến việc gây ra sự kết tụ cao sau khi khử gắn mũ và không có lợi cho sự liên hợp đối với Cys80, các biến thể mAb được làm tương thích với người của 1E4 (kháng-CA9), 166B3 (kháng-CA9), và 33O11 (kháng-MSLN) được tạo ra có motif C-X-X-F hoặc C-X-X-A.

Các biến thể của kháng thể đơn dòng có motif C-X-X-F đáp ứng các thông số kỹ thuật của sự liên hợp nhưng không đáp ứng các thông số kỹ thuật của sự kết tụ, trong khi tất cả các biến thể của kháng thể mAb được làm tương thích với người có motif C-X-X-A có mức độ kết tụ nhỏ hơn 25% và hiệu suất liên hợp lớn hơn 70% (Bảng 11 và 12). Các nghiên cứu này chứng minh rằng C-X-X-(không) F hoặc K là motif cho phép đáp ứng các thông số kỹ thuật của sự liên hợp.

Bảng 11. Mức độ kết tụ và hiệu suất liên hợp của các biến thể khác nhau của các kháng thể mAb được làm tương thích với người để so sánh motif C-X-X-F với các motif C-X-X-A và C-X-X-I

	Tỷ lệ % kết tụ			
Kháng thể mAb được làm tương thích với người	ProA	Khử gắn mũ	Tỷ lệ % khử gắn mũ	Tỷ lệ % liên hợp
zu155D5-CXXF (zu155D5-1)	1,10%	**70,10%**	100,00%	**0,00%**
zu155D5-CXXA (zu155D5-3)	0,00%	17,30%	100,00%	80,10%
zu166B3-CXXF	22,10%	**51,50%**	77,70%	**34,70%**

zu166B3-CXXA	2,30%	6,90%	100,00%	89,90%
zu33O11-CXXF	2,10%	**27,50%**	100,00%	76,10%
zu33O11-CXXA	1,50%	4,30%	100,00%	93,20%
zu33O11-CXXI	1,40%	4,30%	100,00%	100,00%

Các chữ in đậm thể hiện motif C-X-X-F và các giá trị không đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật của sự liên hợp.

Bảng 12. Mức độ kết tụ và hiệu suất liên hợp của các biến thể khác của các kháng thể mAb zu1E4 để so sánh motif C-X-X-F với motif C-X-X-(không)F hoặc K

	Protein A		Khử gắn mũ				Tỷ lệ tăng gấp (số lần)
Kháng thể	Tỷ lệ % kết tụ	Tỷ lệ % monome	Tỷ lệ % kết tụ	Tỷ lệ % monome	Tỷ lệ % khử gắn mũ	Tỷ lệ % liên hợp	Mức độ kết tụ
1E4-CXXG	7,10%	93,00%	không xác định*	không xác định*	không xác định*	không xác định*	
1E4-CXXA	13,20%	86,80%	21,90%	78,10%	100,00%	71,00%	1,66
1E4-CXXL	8,30%	91,70%	13,10%	86,90%	100,00%	88,30%	1,59
1E4-CXXV	12,10%	87,90%	18,00%	82,00%	100,00%	95,60%	1,49
1E4-CXXP	11,60%	88,40%	23,30%	76,70%	100,00%	87,50%	2,01
1E4-CXXM	10,70%	89,30%	17,60%	82,40%	100,00%	91,10%	1,65
1E4-CXXF	22,10%	77,90%	**47,20%**	52,80%	77,70%	**43,60%**	2,14
1E4-CXXY	7,20%	92,80%	16,40%	83,70%	100,00%	90,90%	2,28
1E4-CXXW	11,50%	88,50%	19,50%	80,50%	100,00%	89,80%	1,7
1E4-CXXS	9,90%	90,10%	14,60%	85,40%	100,00%	97,20%	1,48
1E4-CXXT	7,10%	92,90%	11,70%	88,40%	100,00%	97,20%	1,64
1E4-CXXN	7,30%	92,70%	13,40%	86,70%	100,00%	96,60%	1,82
1E4-CXXQ	11,10%	88,90%	12,80%	87,20%	100,00%	93,40%	1,15
1E4-CXXD	10,60%	89,40%	14,90%	85,10%	100,00%	73,00%	1,4
1E4-CXXE	7,80%	92,20%	13,20%	86,80%	100,00%	70,60%	1,69
1E4-CXXK	8,40%	91,70%	15,10%	84,90%	50,00%	**43,70%**	1,81
1E4-CXXR	12,60%	87,40%	20,50%	79,50%	100,00%	87,10%	1,63
1E4-CXXH	11,20%	88,80%	16,30%	83,70%	100,00%	83,70%	1,45

Các chữ in đậm thể hiện các motif C-X-X-F và C-X-X-K và các giá trị không đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật của sự kết tụ hoặc sự liên hợp.

Ngoài các gốc Ala83, Val83, và Thr83, có thể được tìm thấy trong các trình tự Vκ thuộc phân họ dòng mầm huIGKV1-7, gốc Ile83 cũng có thể được tìm thấy, mặc dù hiếm khi, trong họ dòng mầm huIGKV1. Do các gốc Ala83, Val83 và Thr83 đã được phát hiện là có lợi cho sự liên hợp Cys80 (Bảng 9 và Bảng 11), vẫn cần xác định xem gốc Ile83 là gốc có lợi hay không có lợi đối với sự liên hợp Cys80. Do đó, biến thể 33O11 của kháng thể mAb được làm tương thích với người được tạo ra chứa motif Cys80-Xaa$_1$-Xaa$_2$-Ile83 (còn được gọi là C-X-X-I hoặc CXXI), có mức độ kết tụ nhỏ hơn 25% và hiệu suất liên hợp lớn hơn 70% (Bảng 11), phù hợp với các motif C-X-X-(không)F đã thử nghiệm trước đây. Kết quả này chứng minh cho việc phát hiện được rằng, ngoài Ala83, Val83 và Thr83, gốc Ile83 cũng có thể thay thế Phe83 để cho phép liên hợp Cys80 trong khi vẫn đáp ứng các thông số kỹ thuật của sự liên hợp.

Các nghiên cứu đã bộc lộ cho thấy rằng, trong khi các kháng thể mAb thỏ được khảm là thích hợp cho sự liên hợp đặc hiệu vị trí đối với Cys80 chỉ sau khi áp dụng phương pháp khử gắn mũ theo sáng chế như đã bàn luận trên đây, các kháng thể mAb của thỏ được làm tương thích với người có motif C-X-X-F hoặc motif C-X-X-K cũng vẫn không thích hợp cho các cải biến này do mức độ kết tụ cao sau khi khử gắn mũ và/hoặc hiệu suất liên hợp thấp. Giả thiết rằng các gốc quanh Cys80 có thể đóng vai trò trong hiện tượng này. Do vùng Vκ quan trọng và gốc Cys80 cần sử dụng phương pháp lập mô hình cấu trúc kết hợp với kiểm tra bằng thử nghiệm. Đã phát hiện được rằng trong số các gốc trong vùng rất gần với Cys80, gốc Phe83 có tác động tiêu cực đối với hiệu suất liên hợp Cys80. Cũng quan sát được rằng tất cả các kháng thể mAb của thỏ chứa gốc Phe83 sau khi làm cho giống với kháng thể của người bằng cách sử dụng phương pháp làm cho giống với của người cổ điển (Fig.11), mặc dù các trình tự Vκ người cũng có thể chứa các axit amin khác ở vị trí 83, bao gồm alanin, threonin, valin, và isoleuxin. Khi các họ Vκ này được sử dụng để làm cho giống với của người, đã khẳng định được rằng các gốc Phe83 và Lys83 là đủ để làm cho kháng thể mAb đã được làm tương thích với người có các đặc tính không mong muốn, như mức độ kết tụ cao và/hoặc hiệu suất liên hợp thấp, trong khi các gốc axit amin còn lại (ngoại trừ gốc Cys, không được thử nghiệm do mong muốn thu được gốc Cys đơn để liên hợp) là có lợi cho sự liên hợp Cys80.

Các kết quả này gợi ý rằng cần tránh sử dụng motif C-X-X-F và motif C-X-X-K

khi liên hợp ở gốc Cys80. Việc sử dụng motif C-X-X-(không)F hoặc K, ví dụ, motif C-X-X-A, C-X-X-T, C-X-X-V, và C-X-X-I bằng cách thay thế gốc Phe83, các kháng thể mAb được khảm cũng như được làm tương thích với người được tạo ra để đáp ứng thông số kỹ thuật của sự liên hợp mong muốn.

Ái lực của xi155D5 và các biến thể được làm tương thích với người

xi155D5 và các biến thể được làm tương thích với người được tinh chế bằng phương pháp sắc ký protein A chuẩn hoặc phương pháp khử gắn mũ, và ái lực của chúng được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp BIAcore (Bảng 13). Có sự chênh lệch về KD ít hơn 2 lần giữa 155D5 khảm và được làm tương thích với người, và có sự khác biệt không đáng kể giữa các mẫu được tinh chế bằng hai phương pháp khác nhau này.

Bảng 13. Phân tích sự gắn kết kháng nguyên của các kháng thể mAb 155D5 khảm và được làm tương thích với người bằng phương pháp BIAcore

	ProA			Được khử gắn mũ		
Các kháng thể	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
xi155D5	4,58E+05	1,49E-04	3,24E-10			
zu155D5-1	1,01E+06	4,95E-04	4,98E-10	7,70E+05	3,55E-04	5,00E-10
zu155D5-2	6,63E+05	3,76E-04	5,69E-10	4,58E+05	2,70E-04	5,89E-10
zu155D5-3	7,27E+05	4,01E-04	5,62E-10	7,26E+05	3,51E-04	5,07E-10
zu155D5-4	5,77E+05	3,82E-04	6,64E-10	6,41E+05	3,78E-04	5,90E-10
zu155D5-5	5,87E+05	3,73E-04	6,39E-10	5,72E+05	2,73E-04	4,78E-10
zu155D5-6	8,98E+05	4,77E-04	5,33E-10	5,58E+05	3,19E-04	5,68E-10
zu155D5-7	8,69E+05	4,58E-04	5,34E-10	4,85E+05	3,19E-04	6,80E-10

Ví dụ 3 – Tạo ra các kháng thể đơn dòng liên hợp mesothelin-auristatin

Mesothelin (MSLN) là protein bề mặt tế bào được biểu hiện ở bệnh ung thư, bao gồm khối u buồng trứng, khối u phổi, khối u tụy, và khối u trung biểu mô. Để cải thiện hiệu lực của các chất hướng đích MSLN, các kháng thể đơn dòng (mAb) của thỏ kháng MSLN *de novo* được phát triển và sau đó được thiết kế và liên hợp với auristatin F (AuF) ở vị trí Cys80 để tạo ra panen kháng thể mAb liên hợp MSLN-AuF.

Tạo ra và phân tích các kháng thể mAb của thỏ kháng MSLN

Các con thỏ New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) được gây miễn dịch ở Aldevron (Đức) bằng cách sử dụng ADN plasmit mã hóa protein MSLN của người ("MSLN"). Vào ngày 52, lấy huyết thanh của thỏ và sau đó thử nghiệm về sự gắn kết MSLN bằng phương pháp đo tế bào theo dòng sử dụng các tế bào của động vật có vú biểu hiện tạm thời MSLN của người. Fig.12-D cho thấy rằng huyết thanh từ cả hai động vật đều chứa các kháng thể gắn kết MSLN. Thử nghiệm ELISA sau đó xác nhận kết quả này (Fig.12E). Sau đó, các động vật thử nghiệm bị giết và lấy tế bào PBMC từ máu cũng như lấy các tế bào lympho từ lách và hạch bạch huyết và được bảo quản lạnh.

Các tế bào lympho từ hạch bạch huyết đã đông lạnh từ trước được thu hồi và xử lý bằng DNaza I và chất kích thích phân bào Pokeweek trong một giờ ở nhiệt độ 37°C/CO_2 5%. Các tế bào được đếm và cấy với lượng 5 tế bào/40 µl/lỗ trong môi trường IMDM đầy đủ chứa 10% huyết thanh bào thai bò (fetal bovine serum: FBS) và xytokin (IL-2 và IL-21 với nồng độ 10,5 ng/ml) trong các đĩa có 384 giếng đã được cấy từ trước với các tế bào CHO-K1 biểu hiện CD154 làm tế bào dưỡng bào. Các tế bào được nuôi tiếp bằng cách cho thêm 20 µl/giếng môi trường giống như trên đây sau một tuần. Hai tuần sau khi cấy, dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy tế bào B được thu hoạch để sàng lọc để xác định các dòng vô tính có khả năng phản ứng đặc hiệu với MSLN của người. Các đĩa có tế bào được làm đông lạnh và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C dùng để phân lập ARN và khuếch đại gen sau đó. Trước tiên, dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy tế bào B được sàng lọc để tạo ra IgG bằng thử nghiệm FRET đối với IgG của thỏ. Các dòng vô tính sản sinh ra IgG (5775) được chọn và sàng lọc bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA để xác định sự gắn kết với MSLN của người (sàng lọc lần thứ 1). Một số dòng trong số các dòng vô tính phản ứng kháng MSLN được thử nghiệm lại (sàng lọc lần thứ 2) về khả năng phản ứng với MSLN nhưng không phản ứng với kháng nguyên đối chứng (CD73 của người). Năm kháng thể mAb được chọn và được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14. Các dòng vô tính có khả năng phản ứng đặc hiệu với MSLN của người

Tên kháng thể mAb của thỏ	Sàng lọc lần thứ 1 Kết quả đọc (mật độ quang)		Sàng lọc lần thứ 2 Kết quả đọc (mật độ quang)	
	Sản sinh ra IgG	Khả năng phản ứng kháng MSLN	Khả năng phản ứng kháng MSLN	Khả năng phản ứng kháng CD73
33O11	0,524	0,2821	0,5039	0,0818
178F16	1,534	0,9661	1,879	0,1411
237N18	0,586	0,362	0,6683	0,0918
324O5	2,207	1,3982	2,218	0,0801
383I18	0,586	0,249	0,2965	0,0744

Các đĩa chứa kháng thể mAb đã chọn được rã đông, và các tế bào B được làm tan để phân lập ARN bằng cách sử dụng kit RNAqueous (Ambion). Các ARN được sử dụng để thiết lập phản ứng RT-PCR để khuếch đại vùng biến đổi của kháng thể. Các ADN tạo thành được giải trình tự, và các đoạn mồi được thiết kế để có tính tương hợp với hệ tách dòng InFusion HD® như được mô tả bởi nhà sản xuất (Clontech, Mountain View, CA). Các đoạn PCR của vùng biến đổi được tách dòng vào plasmit biểu hiện chứa vùng ổn định gama hoặc kappa của người. Các plasmit này được chuyển nhiễm bằng cách sử dụng hệ biểu hiện FreeStyle 293 (Thermo Fisher Scientific) để tạo ra các kháng thể mAb như được mô tả ở phần khác của bản mô tả này.

Tạo ra và phân tích các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF

Các kháng thể mAb khảm được tạo ra như được bộc lộ trong Ví dụ 2, trong đó xi33O11 là một trong năm kháng thể mAb kháng MSLN và bốn kháng thể mAb còn lại được khảm bằng phương pháp tương tự. Do đó, các kháng thể mAb kháng MSLN này chứa gốc Cys80 không được ghép cặp, cụ thể là motif C-X-X-A. Chúng được gọi ở đây là xi324O5, xi178F16, xi237N18, xi33O11, và xi383I18.

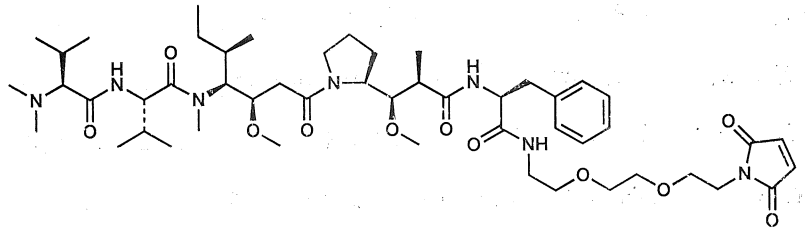
Sau khi tạo ra chúng, năm kháng thể mAb khảm đã chọn được liên hợp với auristatin F (AuF) theo các phương pháp sau đây để tạo ra các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF.

Tinh chế kháng thể kèm theo "khử gắn mũ": việc khử gắn mũ kháng thể mAb của

thỏ/người là bước cần thiết để liên hợp với Cys80. Bằng cách sử dụng thiết bị ÄKTA Explorer (GE Healthcare), cột protein A (GE Healthcare) được cân bằng với 10 CV của natri phosphat 20mM, EDTA 10mM, độ pH = 7,2. Sau đó, mẫu được đưa vào, tiếp đó rửa chất không gắn kết bằng 10 CV dung dịch đệm cân bằng. Cột được rửa bằng 16 CV của natri phosphat 20mM, EDTA 10mM, xystein 5mM, độ pH = 7,2 với tốc độ dòng 0,5 ml/phút trong 16 giờ. Sau đó, cột được rửa bằng 60 CV của Tris 20mM, độ pH = 7,5 với tốc độ dòng 0,5 ml/phút trong 60 giờ. Mẫu được rửa giải bằng cách sử dụng 5 CV của Glyxin 0,1M, độ pH = 2,9. Các phân đoạn chứa mAb được gom lại và được thẩm tách trong DPBS bằng cách sử dụng thiết bị MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific). Mức độ phục hồi protein được xác định bằng thử nghiệm BCA.

Sự liên hợp auristatin F: các kháng thể mAb- MSLN khảm đã được tinh chế và khử gắn mũ chứa motif C-X-X-A được ủ với maleimido-PEG2-auristatin F (mal-PEG2-AuF) (cấu trúc được thể hiện dưới đây), được pha loãng từ dung dịch gốc 10mM trong DMSO (Concortis Biosystem, San Diego, CA) với tỷ lệ mol 5:1 (AuF:MAb) ở nồng độ kháng thể cuối cùng bằng 5 mg/ml trong 1x PBS. Sự liên hợp được thực hiện trong 2 giờ ở nhiệt độ 22°C. mal-PEG2-AuF không phản ứng được loại bỏ bằng cách tinh chế loại muối trên thiết bị AKTA FPLC được trang bị cột loại muối 26/10 (GE Healthcare) bằng cách sử dụng 1x PBS làm chất đệm chạy. Các phân đoạn chứa kháng thể được gom lại và nồng độ protein được xác định bằng thử nghiệm BCA.

Maleimido-PEG2-auristatin F:



Phân tích UPLC/ESI-MS: Các mẫu được khử bằng cách cho thêm DTT đến nồng độ cuối cùng bằng 20mM, sau đó ủ ở nhiệt độ 60°C trong 3 phút. Sau đó các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng Waters Acquity UPLC và khối phổ kế Q-Tof Premier. Các mẫu (mỗi mẫu 0,5-2µg) được bơm lên cột loại muối MassPrep micro ở nhiệt độ 65°C, được rửa giải ra khỏi cột kèm theo cân bằng trong 5 phút trong 95% pha động A, gradien trong 10 phút (5-90% B), và làm cân bằng lại trong 10 phút trong 95% pha động A, với

tốc độ dòng 0,05 ml/phút. Pha động A là axit formic 0,1% trong nước. Pha động B là axit formic 0,1% trong axetonitril. Khối phổ kế Q-Tof được vận hành trong ion dương, chế độ V với việc phát hiện trong khoảng 500-4000 m/z. Các thông số nguồn là như sau: điện áp mao quản 2,25kV (kháng thể nguyên vẹn)-2,50 kV (kháng thể khử); điện áp nón để lấy mẫu 65,0V (kháng thể nguyên vẹn) hoặc 50,0V (kháng thể khử); nhiệt độ nguồn 100°C; nhiệt độ khử dung môi 250°C; tốc độ dòng khí khử dung môi 550 l/giờ. Đỉnh protein được giải chập bằng cách sử dụng hàm số MassLynx MaxEnt 1. Phép phân tích đại diện được thể hiện trên Fig.13. Thông thường, ≥90% kháng thể mAb liên hợp có tỷ lệ của kháng thể-với-tác nhân chức năng bằng 2, điều này cho thấy rằng mỗi kháng thể mAb kháng MSLN được khảm mang phân tử AuF được liên hợp với mỗi gốc $Cys80^1$ và $Cys80^2$.

Tác dụng gây độc tế bào in vitro

A431-MSLN là các tế bào thu được từ tế bào A431 (ATCC® CRL-1555™) biểu hiện ổn định MSLN của người. Các tế bào A431-MSLN được cấy chuyền và được cấy vào đĩa có 96 giếng ở mật độ 10000 tế bào/giếng/100µl trong môi trường RPMI chứa 10% FBS và được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% trong 16 giờ. Các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được pha loãng theo bậc với tỷ lệ 1:4 trong đĩa pha loãng loại giếng sâu có dung tích 2ml. Các hợp chất đã pha loãng (100µl) được cho thêm vào đĩa tế bào, với nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,28 đến 75 µg/ml. Mal-PEG2-AuF được sử dụng với nồng độ đẳng mol của mAb liên hợp. Ví dụ, 10 µg/ml kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF (DAR=2) tương đương với 0,14 µg/ml mal-PEG2-AuF. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% trong 48 giờ nữa. Môi trường được loại bỏ, các đĩa được rửa một lần bằng 200µl DPB, được nhuộm bằng 50µl dung dịch tím tinh thể 0,2% ở nhiệt độ 22°C trong 15 phút, và sau đó được rửa rộng bằng nước máy. Các đĩa được để khô trong không khí, và tím tinh thể được hòa tan bằng 200µl dung dịch SDS 1%. Mật độ quang đo màu được xác định ở bước sóng 570nm. Phương pháp excel được sử dụng để ngoại suy số lượng tế bào từ mật độ quang và chương trình GraphPad Prism 6 được sử dụng để vẽ đồ thị tỷ lệ % tác dụng gây độc tế bào.

Khi các tế bào A431 âm tính với MSLN được xử lý bằng các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF, không quan sát thấy tác dụng gây độc tế bào đáng kể, trong khi mal-PEG2-AuF chỉ gây độc tế bào ở nồng độ thử nghiệm cao nhất (Fig.14A). Khi các tế

bào A431-MSLN dương tính với MSLN được xử lý bằng các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF, quan sát thấy có tác dụng gây độc tế bào đáng kể. Dựa vào đường cong đáp ứng-liều (Fig.14B), các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF có thể được phân loại thành 2 hai nhóm: tác dụng gây độc tế bào ở mức trung bình – xi324O5-AuF, và xi178F16-AuF; và tác dụng gây độc tế bào ở mức cao – xi237N18-AuF, xi33O11-AuF, và xi383I18-AuF.

Đánh giá *in vivo* – chọn lọc ban đầu các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF

Hiệu quả *in vivo* của các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được thử nghiệm kháng khối u biểu hiện MSLN, với mục đích là chọn lọc một số hợp chất có hiệu quả cao và độc tính thấp.

Các tế bào A431-MSLN được nhân giống trong môi trường nuôi cấy tế bào, được tạo hỗn dịch trong môi trường sinh trưởng không chứa huyết thanh, được trộn theo tỷ lệ 1:1 với Matrigel™, và 5 triệu tế bào/0,2 ml/con chuột được cấy dưới da (subcutaneously: s.c.) vào chuột NCr nu/nu không có tuyến ức. Thể tích khối u được xác định bằng các số đo bằng thước cặp (mm) và sử dụng công thức tính đối với khối cầu hình elipsoit: chiều dài x chiều rộng^2/2 = thể tích (mm^3). Khi thể tích khối u nằm trong khoảng từ 100 đến 250mm^3, các con chuột được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị. Khối lượng cơ thể và kích thước khối u của chuột được ghi lại hai lần một tuần. Thiết kế chung của thử nghiệm này được tóm tắt trong Bảng 15. Các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được sử dụng trong tĩnh mạch (intravenously: i.v.) với chế độ dùng liều một lần mỗi 7 ngày (Q7D) bắt đầu vào ngày ngẫu nhiên (ngày 1), tổng cộng hai liều.

Bảng 15. Thiết kế nghiên cứu

Nhóm	# chuột	Điều trị	Liều (mg/kg)	Chế độ dùng liều
1	8	nước muối	0	Q7D x 2
2	8	xi33O11-AuF	10	Q7D x 2
3	8	xi324O5-AuF	10	Q7D x 2
4	8	xi178F16-AuF	10	Q7D x 2
5	8	xi237N18-AuF	10	Q7D x 2

6	8	xi383I18-AuF	10	Q7D x 2
7	8	mal-PEG2-AuF	10	Q7D x 2

Fig.15 thể hiện thể tích khối u trung bình giữa các nhóm điều trị khác nhau, tối đa đến ngày 18 sau khi cấy, khi có 3 trong số 8 con chuột trong nhóm được điều trị bằng nước muối bị gây chết êm ái do khối lượng khối u lớn và/hoặc có sự loét khối u. Vào ngày 4 sau khi cấy tương ứng với ngày mà chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị khác nhau, có thể tích khối u trung bình nằm trong khoảng từ 157 đến 160mm^3 ở tất cả các nhóm. Vào ngày này, sử dụng liều thứ nhất của các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF, sau đó sử dụng liều thứ hai vào ngày 11.

Tất cả các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF đều có đáp ứng kháng khối u như được chứng minh bởi thể tích khối u vào ngày 18 bằng 20% hoặc nhỏ hơn so với nhóm được điều trị bằng nước muối (Bảng 16). Ngược lại, mal-PEG2-AuF không có sự đáp ứng kháng khối u.

Bảng 16. Tỷ lệ % thể tích khối u so với nhóm sử dụng nước muối

Điều trị	Tỷ lệ % thể tích khối u so với nhóm điều trị bằng nước muối	Số lượng động vật nghiên cứu vào ngày 18
Nước muối	100%	8
xi33O11-AuF	4%	8
xi324O5-AuF	11%	6
xi178F16-AuF	7%	6
xi237N18-AuF	6%	6
xi383I18-AuF	7%	6
mal-PEG2-AuF	109%	7

Độc tính cũng được đánh giá bằng cách quan sát sự giảm khối lượng cơ thể bất kỳ vào ngày 18 (dựa trên khối lượng trung bình của các động vật thử nghiệm trong mỗi nhóm) so với ngày 4, cũng như bằng cách quan sát động vật chết hoặc sắp chết bất kỳ (Bảng 17). Ở nhóm được điều trị bằng xi324O5-AuF, quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể bằng 11% ở các động vật còn sống cũng như ở hai động vật chết/sắp chết. Ở nhóm được điều trị bằng xi178F16-AuF, xi237N18-AuF, và xi383I18-AuF, không quan sát

thấy sự giảm khối lượng cơ thể đáng kể nhưng quan sát thấy một hoặc hai con chuột chết/sắp chết. Tất cả các nhóm điều trị còn lại đều không có sự giảm khối lượng hoặc hiện tượng động vật chết/sắp chết.

Bảng 17. Đánh giá độc tính toàn phần

Nhóm điều trị	Tỷ lệ % thay đổi khối lượng vào ngày 18 so với ngày 4	Số lượng chuột bị chết hoặc sắp chết vào ngày 18
Nước muối	106%	0
xi33O11-AuF	102%	0
xi324O5-AuF	89%	2
xi178F16-AuF	104%	1
xi237N18-AuF	96%	2
xi383I18-AuF	107%	1
mal-PEG2-AuF	111%	0

Dựa vào đáp ứng kháng khối u cũng như độc tính tối thiểu, các kháng thể mAb xi33O11-AuF và xi237N18-AuF được chọn để đánh giá thêm.

Đánh giá tính đặc hiệu đích của hoạt tính kháng u gây ra bởi kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF

Phương pháp được sử dụng cho nghiên cứu này là giống như phương pháp đã mô tả trên đây (đánh giá *in vivo* – chọn lọc ban đầu các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF). Ngoài tế bào A431-MSLN, được cấy vào sườn trái của mỗi con chuột vào ngày 4, các tế bào A431 âm tính với MSLN được cấy vào cùng con chuột ở sườn đối diện (sườn phải) vào ngày 1. Các tế bào đề cập trước phát triển khối u nhanh hơn các tế bào sau, và do đó được cấy 3 ngày sau đó sao cho liều thứ nhất của dược chất thử nghiệm được sử dụng khi khối u ở cả hai sườn có thể tích tương đương. Thiết kế chung của nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 18.

Bảng 18. Thiết kế nghiên cứu

Nhóm	# chuột	Điều trị bằng	Liều dùng (mg/kg)	Chế độ dùng liều
1	8	nước muối	0	Q7D x 2
2	8	xi33O11-AuF	10	Q7D x 2

3	8	xi237N18-AuF	10	Q7D x 2
4	8	xi1-55-2-AuF	10	Q7D x 2
5	8	mal-PEG2-AuF	0,14	Q7D x 2

Các khối u dương tính với MSLN: Fig.16A thể hiện thể tích khối u trung bình giữa các nhóm điều trị khác nhau, cho đến ngày 18 sau khi cấy, khi 4 trong số 8 con chuột cần được gây chết êm ái trong nhóm được điều trị bằng nước muối do khối lượng khối u cao và/hoặc có sự loét khối u. Vào ngày 4 sau khi cấy tương ứng với ngày mà chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị khác nhau, có thể tích khối u A431-MSLN trung bình nằm trong khoảng từ 169 đến 178mm^3 trong tất cả các nhóm. Vào ngày này, liều thứ nhất của các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được sử dụng, sau đó sử dụng liều thứ hai vào ngày 11.

Các đáp ứng kháng u gây ra bởi xi33O11-AuF làm giảm thể tích khối u vào ngày 18 đến 12% so với nhóm được điều trị bằng nước muối (Bảng 19). Các đáp ứng kháng u gây ra bởi xi237N18-AuF làm giảm thể tích khối u đến 24% so với nhóm được điều trị bằng nước muối (Bảng 19). Kiểm định t hai đuôi, không theo cặp cho thấy giá trị p bằng 0,00039 và 0,00197 tương ứng, điều này gợi ý rằng các đáp ứng kháng u này so với nhóm được điều trị bằng nước muối có ý nghĩa về mặt thống kê. Ngược lại, mal-PEG2-AuF hoặc xi1-55-2-AuF, hướng đích endosialin/TEM1, có đáp ứng kháng u không đáng kể.

Bảng 19. Tỷ lệ % thể tích khối u A431-MSLN so với nhóm được điều trị bằng nước muối

Nhóm điều trị	Tỷ lệ % thể tích khối u vào ngày 18 so với nhóm được điều trị bằng nước muối	Số lượng chuột trong nghiên cứu vào ngày 18
Nước muối	100%	6
xi33O11-AuF	12%	5
xi237N18-AuF	24%	6
xi1-55-2-AuF	106%	5
mal-PEG2-AuF	104%	8

Các khối u âm tính với MSLN: Fig.16B thể hiện thể tích khối u trung bình giữa

các nhóm điều trị khác nhau, cho đến ngày 21 sau khi cấy; ngày này tương ứng với ngày 18 sau khi cấy A431-MSLN, như đã mô tả trên đây, và vào ngày 7 sau khi cấy tương ứng với ngày mà chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị khác nhau, có thể tích khối u A431 trung bình nằm trong khoảng từ 174 đến 184mm^3 trong tất cả các nhóm. Các đáp ứng kháng u gây ra bởi xi33O11-AuF làm giảm thể tích khối u vào ngày 21 đến 78% so với nhóm được điều trị bằng nước muối (Bảng 20). Các đáp ứng kháng u gây ra bởi kháng thể mAb liên hợp Cys80 xi237N18-AuF làm giảm thể tích khối u vào ngày 21 đến 64% so với nhóm được điều trị bằng nước muối (Bảng 20). Kiểm định t hai đuôi, không theo cặp cho thấy giá trị p bằng 0,317 và 0,091 tương ứng, điều này gợi ý rằng các đáp ứng kháng u này so với nhóm được điều trị bằng nước muối không có ý nghĩa thống kê. Các đáp ứng này tương tự với đáp ứng quan sát được với mal-PEG2-AuF hoặc xi1-55-2-AuF.

Bảng 20. Tỷ lệ % thể tích khối u A431 (âm tính với MSLN) so với nhóm được điều trị bằng nước muối

Nhóm điều trị	Tỷ lệ % thể tích khối u vào ngày 21 so với nhóm được điều trị bằng nước muối	Số lượng chuột trong nghiên cứu vào ngày 21
Nước muối	100%	6
xi33O11-AuF	78%	5
xi237N18-AuF	64%	6
xi1-55-2-AUF	76%	5
mal-PEG2-AuF	78%	8

Tác dụng gây độc cũng được đánh giá bằng cách quan sát sự giảm khối lượng cơ thể bất kỳ vào ngày 21 sau khi cấy tế bào A431 so với ngày 7, cũng như bằng cách quan sát số lượng động vật chết hoặc sắp chết bất kỳ (Bảng 21). Không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể ≥10% ở nhóm bất kỳ trong số các nhóm điều trị. Quan sát thấy có hai con chuột chết trong cả nhóm được điều trị bằng xi33O11-AuF và xi237N18-AuF.

Bảng 21. Đánh giá độc tính toàn phần

Nhóm điều trị	Tỷ lệ % thay đổi khối lượng cơ thể vào ngày 21 so với ngày 7	Số lượng chuột chết hoặc sắp chết vào ngày 21
Nước muối	100%	0
xi33O11-AuF	97%	2
xi237N18-AuF	92%	2
xi1-55-2-AUF	107%	0
mal-PEG2-AuF	103%	0

Kết luận

Kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được tạo ra và sàng lọc dựa trên tác dụng gây độc tế bào *in vitro* và hoạt tính kháng u *in vivo*. Phân tích tác dụng gây độc tế bào *in vitro* cho thấy rằng các hợp chất này hướng đích và tiêu diệt các tế bào khối u dương tính với MSLN nhưng không hướng đích và tiêu diệt các tế bào khối u âm tính với MSLN.

Tất cả các kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được thử nghiệm đều có hoạt tính kháng u, một số trong số chúng dường như có độ độc cao hơn các hợp chất còn lại. Bản chất của tính độc này chưa được phân tích thêm. Đã quan sát được rằng cả hai kháng thể mAb liên hợp Cys80 MSLN-AuF được thử nghiệm *in vivo* đều có thể hướng đích các khối u dương tính với MSLN và ức chế sự phát triển của chúng, trong khi không quan sát thấy tác dụng đáng kể đối với các khối u âm tính với MSLN ở sườn đối diện. Mặc dù đặc điểm tính độc của xi237N18 là tương tự trong cả hai nghiên cứu, nhóm điều trị bằng xi33O11-AuF cho thấy không có tính độc trong nghiên cứu thứ nhất nhưng liên quan đến hai con chuột bị chết trong nghiên cứu thứ hai. Bản chất của tính độc này vẫn chưa được phân tích thêm; tuy nhiên, do chuột được điều trị bằng xi33O11-AuF vẫn mang khối u âm tính với MSLN lớn ở sườn còn lại và do đó yếu hơn các con chuột trong nghiên cứu thứ nhất, các con chuột này mẫn cảm hơn với tác dụng phân giải tế bào khối u lớn đối với khối u dương tính với MSLN.

Ví dụ 4 – Tạo ra các thể liên hợp kháng thể-thuốc nhuộm huỳnh quang

Kháng thể mAb xi155D5 chứa motif C-X-X-A được liên hợp với thuốc nhuộm

800CW (LI-COR Biotechnology, Lincoln, NE) để tạo ra kháng thể mAb liên hợp Cys80 xi155D5-800CW có hai phân tử thuốc nhuộm được liên hợp với các gốc $Cys80_1$ và $Cys80_2$.

Sự liên hợp của 800CW lên gốc Cys80 được thực hiện bằng cách sử dụng maleimit-$(CH_2)_2$-800CW (LiCor), trong đó $(CH_2)_2$ là nhóm liên kết alkyl. Tóm lại, maleimit-$(CH_2)_2$-800CW được hòa tan vào DMSO 100% ở nồng độ cuối cùng bằng 10mM. Maleimit-$(CH_2)_2$-800CW được cho thêm vào xi155D5 (5 mg/ml trong 1x PBS) ở tỷ lệ mol của thuốc nhuộm:MAb bằng 5:1 và được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Thuốc nhuộm không kết hợp được loại bỏ bằng cách loại muối trên cột PD-10 (Millipore). xi155D5-800CW được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký loại trừ kích cỡ trên Superdex 75. Nguyên liệu trong thể tích rỗng được thu gom, chia thành các phần phân ước, và được đông lạnh ở nhiệt độ -80°C cho đến khi sử dụng. Phân tích SDS-PAGE và chụp ảnh xi155D5-800CW đã khử cho thấy rằng thuốc nhuộm chỉ được liên hợp trên chuỗi nhẹ mà không được liên hợp trên chuỗi nặng (Fig.17).

Chuột nhắt cái trụi lông NCR được tiêm tế bào khối u người colo205 hoặc HT-29 qua đường dưới da vào chân sau bên phải. Sự phát triển khối u được theo dõi bằng cách đo bằng thước cặp. Khi thể tích khối u nằm trong khoảng từ 200 đến 300mm^3, xi155D5-800CW được tiêm qua tĩnh mạch đuôi với lượng 0,1mg/200µl/con. Để theo dõi sự phân bố xi155D5-800CW bằng cách chụp ảnh sống huỳnh quang, các con chuột được cho vào buồng gây mê trong khoảng 3-4 phút bằng cách sử dụng isofluoran/O_2 cho đến khi các con chuột bất tỉnh. Các con chuột được chụp ảnh bằng cách sử dụng chế độ thiết lập phát huỳnh quang ở bước sóng kích thích 745 và bước sóng phát huỳnh quang 840 trong thiết bị IVIS® Lumina II-Kinetic (PerkinElmer, Waltham, MA). Các hình ảnh của phía lưng, bên phải, phía bụng, và bên trái được chụp ở các thời điểm khác nhau như được thể hiện trên Fig.18. Sau mỗi lần chụp ảnh liên tiếp, các con chuột được để tỉnh lại trong buồng phục hồi nhận dòng oxy 100%, sau đó là không khí bình thường.

Bằng cách sử dụng mô hình colo205 hoặc HT-29, đã quan sát được rằng xi155D5-800CW hướng đích hữu hiệu khối u của người, như được chứng minh bằng sự khu trú đặc hiệu khối u của tín hiệu huỳnh quang của nó (Fig.18).

Các kết quả này đã chứng minh rằng kháng thể mAb chứa motif C-X-X-(không)F, K, hoặc C có thể được liên hợp với thuốc nhuộm và kháng thể mAb liên hợp có thể được

sử dụng để xác định và theo dõi tình trạng của khối u.

Ví dụ 5 – Tạo ra các phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép

Khi kháng thể mAb chứa motif C-X-X-(không)F, K, hoặc C được làm cắt bằng papain, hoặc được biểu hiện tái tổ hợp dưới dạng đoạn Fab, nó sẽ chứa một gốc Cys80 không được ghép cặp do đoạn Fab chỉ chứa một vùng Vκ. Bằng cách sử dụng phương pháp hóa học liên hợp trực giao, các đoạn Fab chứa gốc Cys80 có thể được sử dụng để tạo ra các phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép được liên hợp hóa học, như Fab-Fab hai giá/đặc hiệu kép, mà có thể được sử dụng để hướng đích hai đích độc lập liên quan đến bệnh, bao gồm hai phối tử (xytokin, chemokin), hai thụ thể màng, hoặc kết hợp phối tử/thụ thể, v.v..

Ví dụ, các đoạn Fab được tạo ra từ xi155D5 và xi1-55-2 bằng cách sử dụng phương pháp cắt bằng papain giới hạn, sau đó sử dụng phương pháp sắc ký protein A để loại bỏ các đoạn Fc và kháng thể mAb chưa được cắt. Các đoạn Fab được chứng minh là được khử gắn mũ hoàn toàn bằng cách sử dụng phương pháp đo khối phổ (số liệu không được thể hiện). Sau đó, các đoạn Fab xi155D5 và xi1-55-2 được liên hợp riêng bằng cách sử dụng maleimido-PEG4-dibenzylxyclooctyn (DBCO) và maleimido-PEG4-azit tương ứng. Hợp chất không liên hợp được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký loại muối và sự chiếm giữ hoàn toàn các vị trí Cys80 được xác nhận bằng phương pháp đo khối phổ (số liệu không được thể hiện). Sau đó, các đoạn xi155D5-maleimido-PEG4-DBCO và xi1-55-2-maleimido-PEG4-azit được liên hợp với nhau nhờ hóa học Click không chứa đồng được tăng cường sức căng bằng cách ủ trong PBS ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ. Các sản phẩm liên hợp được phân đoạn bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký thấm gel (Fig.19A) và các loại khác nhau được xác định bằng phương pháp SDS-PAGE dựa trên kích thước phân tử dự kiến của chúng (Fig.19B). Các phân đoạn chứa phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 được gom lại và đặc tính của phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 được xác nhận bằng phương pháp đo khối phổ dựa trên khối lượng dự kiến của nó (95939 Da, Fig.19C).

Tính đặc hiệu kép của phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 được xác nhận bằng phân tích đo giao thoa lớp sinh học (biolayer inferometry: BLI) bằng cách sử dụng thử nghiệm kiểu bánh kẹp ngược. Phân tích này

chứng minh sự gắn kết với CA9 người đã cố định (được gắn kết bằng gốc Fab xi155D5) sau đó là sự gắn kết của TEM-1 hòa tan (được gắn kết bởi gốc Fab xi1-55-2) (Fig.20). Như dự kiến, mAb xi155D5, Fab xi155D5, và phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 gắn kết với CA9 đã cố định. Chỉ phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 được cố định bằng CA9 là cũng có khả năng gắn kết với endosialin/TEM-1 của người, như được chứng minh bằng sự thay đổi đáp ứng bổ sung quan sát được (Fig.20, mũi tên hai đầu). Phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt chứng minh được rằng ái lực của xi155D5/xi1-55-2 đối với CA9 hoặc TEM-1 lần lượt là bằng hoặc giảm không đáng kể (Bảng 22).

Các kết quả này chứng minh rằng: 1) kháng thể mAb chứa C-X-X-(không)F có thể được liên hợp với polypeptit, như đoạn kháng thể hoặc Fab; và 2) khi hai kháng thể mAb hoặc đoạn Fab, có tính đặc hiệu khác nhau, chứa C-X-X-(không)F được liên hợp trực giao, hợp chất hai giá/đặc hiệu kép có thể được tạo ra.

Bảng 22. Ái lực của phân tử gắn kết kháng nguyên hai giá/đặc hiệu kép xi155D5/xi1-55-2 với CA9 và TEM-1

Kháng thể	Tế bào dòng chảy	Phối tử	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi² (RU²)
xi1-55-2 (Fab)	Fc3	TEM1-Fc	8,62E+05	3,29E-04	37,9	3,82E-10	6,42
	Fc4	TEM1-Fc	8,65E+05	3,26E-04	38	3,76E-10	5,89
Hai giá/đặc hiệu kép	Fc3	TEM1-Fc	8,29E+05	2,57E-04	79,7	3,10E-10	6,65
	Fc4	TEM1-Fc	1,02E+06	1,89E-04	96,8	1,85E-10	31,6
xi155D5 (Fab)	Fc3	CA9	5,72E+05	2,19E-05	65,1	3,83E-11	8,86
	Fc4	CA9	5,19E+05	2,59E-05	63,9	4,99E-11	8,24
Hóa trị hai/ đặc hiệu kép	Fc3	CA9	3,22E+05	3,91E-05	130,2	1,21E-10	31,3
	Fc4	CA9	2,94E+05	4,40E-05	131,8	1,50E-10	24,3

Ví dụ 6 – Tạo ra thể liên hợp kháng thể-peptit

Các kháng thể mAb xi33O11 và xi1-55-2 chứa motif C-X-X-A được liên hợp với peptit Aβ(1-16) được cải biến bằng azit (SEQ ID NO:40) (Bảng 23).

Bảng 23. Trình tự peptit Aβ(1-16)

Tên peptit	Trình tự	Khối lượng (Da)	Protein gốc
Aβ(1-16)	NH2-DAEFRHDSGYEVHHQK(PEG8-N3)-COOH (SEQ ID NO:40)	2404	peptit dạng tinh bột-beta của người ACCESSION 1BA6_A

Sự liên hợp của peptit Aβ(1-16) lên Cys80 được tiến hành bằng cách sử dụng quy trình liên hợp liên hợp hai bước, nhờ đó trước tiên, Cys80 được liên hợp với maleimido-dibenzylxyclooctyn (mal-DBCO). Sau đó, peptit Aβ(1-16) được cải biến bằng azido được liên hợp với các kháng thể mAb được cải biến bằng DBCO bằng cách sử dụng hóa học Click không chứa đồng được tăng cường sức căng. Tóm lại, kháng thể mAb (20mg) được ủ với mal-DBCO (Click Chemical Tool, cat A108) với tỷ lệ mol của mal-DBCO:MAb bằng 5:1 trong 16 giờ ở nhiệt độ 22°C trong 1x DPBS. mal-DBCO không kết hợp được loại bỏ ra khỏi mAb đã liên hợp bằng phương pháp sắc ký loại muối sử dụng cột HiPrep 26/10 với 1x DPBS làm chất đệm chạy. Hiệu suất liên hợp bằng 100% (không có bằng chứng về việc chuỗi nhẹ không liên hợp) được xác nhận đối với cả hai mAb bằng phương pháp LC-MS (Fig.21 và Bảng 24). Mỗi kháng thể mAb (50µl/mỗi kháng thể, 95µg và 70µg của xi1-55-2 và xi33O11, tương ứng) được ủ với peptit Aβ(1-16) với tỷ lệ mol của peptit:MAb bằng 20:1 trong 1X DPBS trong 16 giờ ở nhiệt độ 22°C. Các thể liên hợp được phân tích bằng phương pháp SDS-PAGE. Các mẫu được thử nghiệm trong điều kiện khử, với DTT 20mM làm chất khử và gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 10 phút trước khi tách.

Phân tích SDS-PAGE cho thấy sự làm chậm quá trình dịch chuyển của chuỗi nhẹ được liên hợp với peptit kèm theo chuỗi nhẹ không liên hợp không phát hiện được, điều này cho thấy sự liên hợp hữu hiệu (Fig.21). Không quan sát thấy sự thay đổi tính linh động của chuỗi nặng. Sau đó, các thể liên hợp được loại muối bằng cách sử dụng các cột loại muối 0,5ml Zeba 40k MWCO kiểu quay (Thermo-Fisher) để loại bỏ peptit không liên hợp và được phân tích bằng phương pháp LC-MS. Phân tích đo khối phổ (các hình vẽ từ Fig.22A đến Fig.22F) cho thấy rằng peptit được liên hợp với các chuỗi nhẹ của xi1-55-2 và xi33O11 với hiệu suất nằm trong khoảng từ 85% đến 100% (Bảng 24).

Các kết quả này chứng minh rằng kháng thể mAb chứa motif C-X-X-(không có)F,

K, hoặc C có thể được liên hợp hữu hiệu với peptit.

Bảng 24. Tóm tắt về sự liên hợp

	DBCO	DBCO- peptit Aβ(1-16)
Hiệu số Δkhối lượng theo dự tính	+ 429 Da	+ 2833 Da
Hiệu số Δkhối lượng xác định được với xi1-55-2	+ 425 Da	+ 2829 Da
Hiệu suất liên hợp	100%	100%
Hiệu số Δkhối lượng xác định được với xi33O11	+ 432 Da	+ 2834 Da
Hiệu suất liên hợp	100%	85%

Bảng 25. Các kháng thể đơn dòng và chuỗi LC và HC tương ứng

Tên kháng thể mAb	Tên chuỗi LC	Tên chuỗi HC
1-55-2	1-55-2LC	1-55-2HC
xi1-55-2	xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108)	xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56)
155D5	155D5LC	155D5HC
xi155D5	xi155D5LC (SEQ ID NO:78)	xi155D5HC (SEQ ID NO:52)
zu155D5-1	zu155D5LC-1 (SEQ ID NO:80)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-2	zu155D5LC-2 (SEQ ID NO:82)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-3	zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-4	zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-5	zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-6	zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-7	zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK1-39	zu155D5LC-huVK1-39 (SEQ ID NO:94)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK2-40	zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK3-11	zu155D5LC-huVK3-11 (SEQ ID NO:98)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)

zu155D5-huVK4-1	zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK6-21	zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK6D-41	zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK7-3-Glu81	zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
xi1E4	xi1E4LC (SEQ ID NO:110)	xi1E4HC (SEQ ID NO:58)
zu1E4-CXXF	zu1E4LC-CXXF (SEQ ID NO:112)	zu1E4HC (SEQ ID NO:60)
zu1E4-CXXA	zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114)	zu1E4HC (SEQ ID NO:60)
xi166B3	xi166B3LC (SEQ ID NO:132)	xi166B3HC (SEQ ID NO:74)
zu166B3-CXXF	zu166B3LC-CXXF (SEQ ID NO:134)	zu166B3HC (SEQ ID NO:76)
zu166B3-CXXA	zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136)	zu166B3HC (SEQ ID NO:76)
xi33O11	xi33O11LC (SEQ ID NO:116)	xi33O11HC (SEQ ID NO:62)
zu33O11-CXXF	zu33O11LC-CXXF (SEQ ID NO:118)	zu33O11HC (SEQ ID NO:64)
zu33O11-CXXA	zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120)	zu33O11HC (SEQ ID NO:64)
zu33O11-CXXI	zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122)	zu33O11HC (SEQ ID NO:64)
xi324O5	xi324O5LC (SEQ ID NO:124)	xi324O5HC (SEQ ID NO:66)
xi178F16	xi178F16LC (SEQ ID NO:126)	xi178F16HC (SEQ ID NO:68)
xi237N18	xi237N18LC (SEQ ID NO:128)	xi237N18HC (SEQ ID NO:70)
xi383I18	xi383I18LC (SEQ ID NO:130)	xi383I18HC (SEQ ID NO:72)

Bảng 26. Các trình tự

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
TEM-1 người/endosialin/CD248	ATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCCTGGGCGGC CGCAGGGCCCACACTGGGCCAGGACCCCTGGG CTGCTGAGCCCCGTGCCGCCTGCGGCCCCAGC AGCTGCTACGCTCTCTTCCCACGGCGCCGCAC CTTCCTGGAGGCCTGGCGGGCCTGCCGCGAGC TGGGGGGCGACCTGGCCACTCCTCGGACCCCC GAGGAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGG TGCGGGCCCAGCCAGCCGGCTGCTGTGGATCG GGCTGCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTG CAGCGCCCACTGCGCGGCTTCACGTGGACCAC AGGGGACCAGGACACGGCTTTCACCAACTGGG CCCAGCCAGCCTCTGGAGGCCCCTGCCCGGCC CAGCGCTGTGTGGCCCTGGAGGCAAGTGGCGA GCACCGCTGGCTGGAGGGCTCGTGCACGCTGG CTGTCGACGGCTACCTGTGCCAGTTTGGCTTC GAGGGCGCCTGCCCGGCGCTGCAAGATGAGGC GGGCCAGGCCGGCCCAGCCGTGTATACCACGC CCTTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGTGG CTGCCCTTCGGCTCTGTGGCCGCTGTGCAGTG CCAGGCTGGCAGGGGAGCCTCTCTGCTCTGCG TGAAGCAGCCTGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCA CGGGCTGGGCCCCTGTGCCTGGGGACTGGCTG	MLLRLLLAWAAAGPTLGQDPWAAEP RAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRA CRELGGDLATPRTPEEAQRVDSLVG AGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPL RGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASGGP CPAQRCVALEASGEHRWLEGSCTLA VDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAG PAVYTTPFHLVSTEFEWLPFGSVAA VQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSR AGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEV DGHVSCRCTEGFRLAADGRSCEDPC AQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGF RPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQM CVNYVGGFECYCSEGHELEADGISC SPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDE EDEDEAWKAFNGGWTEMPGILWMEP TQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYP EPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRP VVVSATHPTLPSAHQPPVIPATHPA LSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGI LSVSHSAQPPAHQPPMISTKYPELF PAHQSPMFPDTRVAGTQTTTHLPGI	1-51	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CAGCCCTGACAACGGGGGCTGCGAACACGAAT	PPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVL			
	GTGTGGAGGAGGTGGATGGTCACGTGTCCTGC	RTQATQLPIIPTAQPSLTTTSRSPV			
	CGCTGCACTGAGGGCTTCCGGCTGGCAGCAGA	SPAHQISVPAATQPAALPTLLPSQS			
	CGGGCGCAGTTGCGAGGACCCCTGTGCCCAGG	PTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDG			
	CTCCGTGCGAGCAGCAGTGTGAGCCCGGTGGG	PSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAG			
	CCACAAGGCTACAGCTGCCACTGTCGCCTGGG	LAEHSQRDDRWLLVALLVPTCVFLV			
	TTTCCGGCCAGCGGAGGATGATCCGCACCGCT	VLLALGIVYCTRCGPHAPNKRITDC			
	GTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATTGCCGGT	YRWVIHAGSKSPTEPMPPRGSLTGV			
	GTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAACTACGTTGG	QTCRTSV*			
	TGGCTTCGAGTGTTATTATTGTAGCGAGGGACATG	(SEQ ID NO:42)			
	AGCTGGAGGCTGATGGCATCAGCTGCAGCCCT				
	GCAGGGGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCCAGGA				
	CCTCGGAGATGAGTTGCTGGATGACGGGGAGG				
	ATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGAAGGCC				
	TTCAACGGTGGCTGGACGGAGATGCCTGGGAT				
	CCTGTGGATGGAGCCTACGCAGCCGCCTGACT				
	TTGCCCTGGCCTATAGACCGAGCTTCCCAGAG				
	GACAGAGAGCCACACAGATACCCTACCCGGAGCC				
	CACCTGGCCACCCCCGCTCAGTGCCCCCAGGG				
	TCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACC				
	CGGCCTGTGGTGGTCTCTGCCACGCATCCCAC				
	ACTGCCTTCTGCCCACCAGCCTCCTGTGATCC				
	CTGCCACACACCCAGCTTTGTCCCGTGACCAC				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGA				
	TCTGCCTTCTGCCTACCAACCCGGTATTCTCT				
	CTGTCTCTCATTCAGCACAGCCTCCTGCCCAC				
	CAGCCCCCTATGATCTCAACCAAATATCCGGA				
	GCTCTTCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTTC				
	CAGACACCCGGGTCGCTGGCACCCAGACCACC				
	ACTCATTTGCCTGGAATCCCACCTAACCATGC				
	CCCTCTGGTCACCACCCTCGGTGCCCAGCTAC				
	CCCCTCAAGCCCCAGATGCCCTTGTCCTCAGA				
	ACCCAGGCCACCCAGCTTCCCATTATCCCAAC				
	TGCCCAGCCCTCTCTGACCACCACCTCCAGGT				
	CCCCTGTGTCTCCTGCCCATCAAATCTCTGTG				
	CCTGCTGCCACCCAGCCCGCAGCCCTCCCCAC				
	CCTCCTGCCCTCTCAGAGCCCCACTAACCAGA				
	CCTCACCCATCAGCCCTACACATCCCCATTCC				
	AAAGCCCCCCCAAATCCCAAGGGAAGATGGCCC				
	CAGTCCCAAGTTGGCCCTGTGGCTGCCCTCAC				
	CAGCTCCCACAGCAGCCCCCAACAGCCCTGGGG				
	GAGGCTGGTCTTGCCGAGCACAGCCAGAGGGA				
	TGACCGGTGGCTGCTGGTGGCACTCCTGGTGC				
	CAACGTGTGTCTTTTTGGTGGTCCTGCTTGCA				
	CTGGGCATCGTGTACTGCACCCGCTGTGGCCC				
	CCATGCACCCAACAAGCGCATCACTGACTGCT				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ATCGCTGGGTCATCCATGCTGGGAGCAAGAGC CCAACAGAACCCATGCCCCCCAGGGGCAGCCT CACAGGGGTGCAGACCTGCAGAACCAGCGTGT GA (SEQ ID NO:41)				
endosialin người/ miền ngoại bào TEM1 được dung hợp với Fc của IgG2b chuột	ATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCCTGGGCGGC CGCAGGGCCCACACTGGGCCAGGACCCCCTGGG CTGCTGAGCCCCCGTGCCGCCTGCGGCCCCCAGC AGCTGCTACGCTCTCTCTTCCCACGGCGCCGCAC CTTCCTGGAGGCCTGGCGGGCCTGCCGCGAGC TGGGGGGCGACCTGGCCACTCCTCGGACCCCC GAGGAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGG TGCGGGCCCAGCCAGCCGGCTGCTGTGGATCG GGCTGCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTG CAGCGCCCACTGCGCGGCTTCACGTGGACCAC AGGGGACCAGGACACGGCTTTCACCAACTGGG CCCAGCCAGCCTCTGGAGGCCCCTGCCCGGCC CAGCGCTGTGTGGCCCTGGAGGCAAGTGGCGA GCACCGCTGGCTGGAGGGCTCGTGCACGCTGG CTGTCGACGGCTACCTGTGCCAGTTTGGCTTC GAGGGCGCCTGCCCGGCGCTGCAAGATGAGGC GGGCCAGGCCGGCCCAGCCGTGTATACCACGC CCTTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGTGG	MLLRLLLAWAAAGPTLGQDPWAAEP RAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRA CRELGGDLATPRTPEEAQRVDSLVG AGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPL RGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASGGP CPAQRCVALEASGEHRWLEGSCTLA VDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAG PAVYTTPFHLVSTEFEWLPFGSVAA VQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSR AGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEV DGHVSCRCTEGFRLAADGRSCEDPC AQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGF RPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQM CVNYVGGFECYCSEGHELEADGISC SPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDE EDEDEAWKAFNGGWTEMPGILWMEP TQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYP EPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRP	1-51	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTGCCCTTCGGCTCTGTGGCCGCTGTGCAGTG	VVVSATHPTLPSAHQPPVIPATHPA			
	CCAGGCTGGCAGGGGAGCCTCTCTGCTCTGCG	LSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGI			
	TGAAGCAGCCTGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCA	LSVSHSAQPPAHQPPMISTKYPELF			
	CGGGCTGGGCCCCTGTGCCTGGGGACTGGCTG	PAHQSPMFPDTRVAGTQTTTHLPGI			
	CAGCCCTGACAACGGGGGCTGCGAACACGAAT	PPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVL			
	GTGTGGAGGAGGTGGATGGTCACGTGTCCTGC	RTQATQLPIIPTAQPSLTTTSRSPV			
	CGCTGCACTGAGGGCTTCCGGCTGGCAGCAGA	SPAHQISVPAATQPAALPTLLPSQS			
	CGGGCGCAGTTGCGAGGACCCCTGTGCCCAGG	PTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDG			
	CTCCGTGCGAGCAGCAGTGTGAGCCCGGTGGG	PSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAG			
	CCACAAGGCTACAGCTGCCACTGTCGCCTGGG	LAEHSQRDDRVNDDDDKEPSGPIST			
	TTTCCGGCCAGCGGAGGATGATCCGCACCGCT	INPSPPSKESHKSPAPNLEGGPSVF			
	GTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATTGCCGGT	IFPPNIKDVLMISLTPKVTCVVVDV			
	GTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAACTACGTTGG	SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT			
	TGGCTTCGAGTGTTATTGTAGCGAGGGACATG	HREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSG			
	AGCTGGAGGCTGATGGCATCAGCTGCAGCCCT	KEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKG			
	GCAGGGGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCCAGGA	LVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLT			
	CCTCGGAGATGAGTTGCTGGATGACGGGGAGG	CLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENY			
	ATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGAAGGCC	KDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSK			
	TTCAACGGTGGCTGGACGGAGATGCCTGGGAT	WEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTI			
	CCTGTGGATGGAGCCTACGCAGCCGCCTGACT	SRSPGK*			
	TTGCCCTGGCCTATAGACCGAGCTTCCCAGAG	(SEQ ID NO:44)			
	GACAGAGAGCCACAGATACCCTACCCGGAGCC				
	CACCTGGCCACCCCCCGCTCAGTGCCCCCAGGG				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACC				
	CGGCCTGTGGTGGTCTCTGCCACGCATCCCAC				
	ACTGCCTTCTGCCCACCAGCCTCCTGTGATCC				
	CTGCCACACACCCAGCTTTGTCCCGTGACCAC				
	CAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGA				
	TCTGCCTTCTGCCTACCAACCCGGTATTCTCT				
	CTGTCTCTCATTCAGCACAGCCTCCTGCCCAC				
	CAGCCCCCTATGATCTCAACCAAATATCCGGA				
	GCTCTTCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTTC				
	CAGACACCCGGGTCGCTGGCACCCAGACCACC				
	ACTCATTTGCCTGGAATCCCACCTAACCATGC				
	CCCTCTGGTCACCACCCTCGGTGCCCAGCTAC				
	CCCCTCAAGCCCCAGATGCCCTTGTCCTCAGA				
	ACCCAGGCCACCCAGCTTCCCATTATCCCAAC				
	TGCCCAGCCCCTCTCTGACCACCACCTCCAGGT				
	CCCCTGTGTCTCCTGCCCATCAAATCTCTGTG				
	CCTGCTGCCACCCAGCCCGCAGCCCTCCCCAC				
	CCTCCTGCCCCTCTCAGAGCCCCCACTAACCAGA				
	CCTCACCCATCAGCCCTACACATCCCCATTCC				
	AAAGCCCCCCCAAATCCCAAGGGAAGATGGCCC				
	CAGTCCCAAGTTGGCCCTGTGGCTGCCCCTCAC				
	CAGCTCCCACAGCAGCCCCCAACAGCCCTGGGG				
	GAGGCTGGTCTTGCCGAGCACAGCCAGAGGGA				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TGACCGGGTTAACGACGACGACAAGAGC				
	CCAGCGGACCAATTTCAACAATCAACCCCTCT				
	CCTCCATCCAAGGAGTCTCACAAAAGCCCAGC				
	TCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGTCTTCA				
	TCTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATG				
	ATCTCCCTGACACCCAAGGTCACGTGTGTGGT				
	GGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCC				
	AGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTA				
	CACACAGCYCAGACACAAACCCATAGAGAGGA				
	TTACAACAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCC				
	TCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGC				
	AAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGA				
	CCTCCCATCACCCATCGAGAGAACCATCTCAA				
	AAATTAAAGGGCTAGTCAGAGCTCCACAAGTA				
	TACATCTTGCCGCCACCAGCAGAGCAGTTGTC				
	CAGGAAAGATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCG				
	TGGGCTTCAACCCTGGAGACATCAGTGTGGAG				
	TGGACCAGCAATGGGCATACAGAGGAGAACTA				
	CAAGGACACCGCACCAGTCCTGGACTCTGACG				
	GTTCTTACTTCATATATAGCAAGCTCAATATG				
	AAAACAAGCAAGTGGGAGAAAACAGATTCCTT				
	CTCATGCAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAA				
	ATTACTACCTGAAGAAGACCATCTCCCGGTCT				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:43)				
CA9 người	ATGGCACCACTGTGCCCAAGCCCATGGCTGCC	MAPLCPSPWLPLLIPAPAPGLTVQL	1-111	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH
	ACTGCTGATCCCAGCACCAGGACTGA	LLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLG			
	CCGTGCAGCTGCTGCTGAGCCTGCTGCTG	GGSSGEDDPLGEEDLPSEEDSPREE			
	GTGCCCGTGCACCCCCAGCGGCTGCCCCGGAT	DPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKP			
	GCAGGAGGACAGCCCCCCTGGGCGGCGGCAGCA	KSEEEGSLKLEDLPTVEAPGDPQEP			
	GCGGCGAGGACGACCCCCCTGGGCGAGGAGGAC	QNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWP			
	CTGCCCAGCGAGGAGGACAGCCCCCGGGAGGA	RVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCP			
	GGACCCCCCCGGAGAAGAGGACCTGCCCGGCG	ALRPLELLGFQLPPLPELRLRNNGH			
	AGGAGGACCTGCCAGGAGAGGAGGACCTGCCA	SVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQL			
	GAGGTGAAGCCAAAGAGCGAGGAGGAGGGAAG	HLHWGAAGRPGSEHTVEGHRFPAEI			
	CCTGAAGCTGGAGGACCTGCCAACCGTGGAGG	HVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVL			
	CACCAGGCGACCCCACAGGAGCCCCAGAACAAC	AAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIA			
	GCCCACCGGGACAAGGAGGGCGACGACCAGAG	EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYF			
	CCACTGGAGATACGGAGGCGACCCACCACCATGGC	QYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVM			
	CACGGGTGAGCCCAGCATGCGCAGGACGGTTC	LSAKQLHTLSDTLWGPGDSRLQLNF			
	CAGAGCCCCGTGGACATCCGGCCCCAGCTGGC	RATQPLNGRVIEASFPAGVDSSPRA			
	CGCCTTCTGCCCCGCCCTGCGGCCCCTGGAGC	AEPVQLNSCLAAGDILALVFGLLFA			
	TGCTGGGCTTCCAGCTGCCCCCCCTGCCCGAG	VTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYR			
	CTGCGGCTGCGGAACAACGGCCACAGCGTGCA	PAEVAETGA*			
	GCTGACCCTGCCCCCCGGCCTGGAGATGGCCC	(SEQ ID NO:46)			
	TGGGCCCCGGCCGGGAGTACCGGGCCCTGCAG				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTGCACCTGCACTGGGGCGCCGCCGGCCGGCC				
	CGGCAGCGAGCACACCGTGGAGGGACACAGGT				
	TCCCAGCAGAGATCCACGTGGTGCACCTGAGC				
	ACCGCATTCGCAAGGGTGGACGAGGCACTGGG				
	AAGGCCAGGAGGACTGGCAGTGCTGGCAGCCT				
	TCCTGGAGGAGGGACCAGAGGAGAACAGCGCA				
	TACGAGCAGCTGCTGAGCCGGCTGGAGGAGAT				
	CGCAGAGGAGGGAAGCGAGACCCAGGTGCCAG				
	GCCTGGACATCAGCGCACTGCTGCCAAGCGAC				
	TTCAGCCGGTACTTCCAGTACGAGGGCAGCCT				
	GACCACCCCCCCCTGCGCCCAGGGCGTGATCT				
	GGACCGTGTTCAACCAGACCGTGATGCTGAGC				
	GCAAAGCAGCTGCACACCCTGAGCGACACCCT				
	GTGGGGACCAGGCGACAGCCGGCTGCAGCTGA				
	ACTTCAGGGCAACCCAGCCCCTGAACGGAAGA				
	GTGATCGAGGCAAGCTTCCCAGCAGGAGTGGA				
	CAGCAGCCCAAGGGCAGCAGAGCCAGTGCAGC				
	TGAACAGCTGCCTGGCAGCAGGCGACATCCTG				
	GCACTGGTGTTCGGACTGCTGTTCGCAGTGAC				
	CAGCGTGGCCTTCCTGGTGCAGATGCGGCGGC				
	AGCACCGGCGGGGCACCAAGGGCGGCGTGAGC				
	TACCGGCCCGCCGAGGTGGCCGAGACCGGCGC				
	CTGA				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	(SEQ ID NO:45)				KHÔNG XÁC ĐỊNH
Miền ngoại bào CA9 người	ATGGGCTGGAGCTGCATCATCCTGTTCCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSQRLPRM	1-57	KHÔNG XÁC ĐỊNH	
	GGCAACCGCAACCGGAGTGCACAGCCAGAGGC	QEDSPLGGGSSGEDDPLGEEDLPSE			
	TGCCACGGATGCAGGAGGACAGCCCCCTGGGC	EDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEE			
	GGCGGCAGCAGCGGCGAGGACGACCCCCTGGG	DLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEA			
	CGAGGAGGACCTGCCCAGCGAGGAGGACAGCC	PGDPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRY			
	CAAGGGAGGAGGACCCACCAGGAGAGGAGGAC	GGDPPWPRVSPACAGRFQSPVDIRP			
	CTGCCTGGCGAGGAGGACCTGCCTGGGGAGGA	QLAAFCPALRPLELLGFQLPPLPEL			
	GGACCTGCCAGAGGTGAAGCCAAAGAGCGAAG	RLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGR			
	AGGAGGGAAGCCTGAAGCTGGAGGACCTGCCA	EYRALQLHLHWGAAGRPGSEHTVEG			
	ACCGTGGAGGCACCAGGCGACCCACAGGAGCC	HRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGR			
	CCAGAACAACGCCCACCGGGACAAGGAGGCCG	PGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLL			
	ACGACCAGAGCCACTGGAGATACGGAGGCGAC	SRLEEIAEEGSETQVPGLDISALLP			
	CCACCATGGCCACGGGTGAGCCCAGCATGCGC	SDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVIWT			
	AGGACGGTTCCAGAGCCCCGTGGACATCCGGC	VFNQTVMLSAKQLHTLSDTLWGPGD			
	CCCAGCTGGCCGCCTTCTGCCCCGCCCTGCGG	SRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPAG			
	CCCCTGGAGCTGCTGGGCTTCCAGCTGCCCCC	VDSSPRAAEPVQLNSCLAGHHHHHH			
	CCTGCCCCGAGCTGCGGCTGCGGAACAACGGCC	*			
	ACAGCGTGCAGCTGACCCTGCCCCCCGGCCTG	(SEQ ID NO:48)			
	GAGATGGCCCTGGGCCCCGGCCGGGAGTACCG				
	GGCCCTGCAGCTGCACCTGCACTGGGGCGCCG				
	CCGGCCGGCCCGGCAGCGAGCACACCGTGGAG				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GGACACAGGTTCCCAGCAGAGATCCACGTGGT GCACCTGAGCACCGCATTCGCAAGGGTGGACG AGGCACTGGGAAGGCCAGGAGGACTGGCAGTG CTGGCAGCCTTCCTGGAGGAGGGACCAGAGGA GAACAGCGCATACGAGCAGCTGCTGAGCCGGC TGGAGGAGATCGCAGAGGAGGGAAGCGAGACC CAGGTGCCAGGCCTGGACATCAGCGCACTGCT GCCAAGCGACTTCAGCCGGTACTTCCAGTACG AGGGCAGCCTGACCACCCCCCCCTGCGCCCAG GGCGTGATCTGGACCGTGTTCAACCAGACCGT GATGCTGAGCGCAAAGCAGCTGCACACCCTGA GCGACACCCTGTGGGGACCAGGCGACAGCCGG CTGCAGCTGAACTTCAGGGCAACCCAGCCCCT GAACGGAAGAGTGATCGAGGCAAGCTTCCCAG CAGGAGTGGACAGCAGCCCAAGGGCAGCAGAG CCAGTGCAGCTGAACAGCTGCCTGGCCGGCCA CCACCACCACCACCACTGA (SEQ ID NO:47)	MGWSCIILFLVATATGVHSEVEKTA CPSGKKAREIDESLIFYKKWELEAC VDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDV LKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLF LKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEV	1-57	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH
MSLN	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGT AGCAACAGCTACAGGTGTACACAGCGAAGTGG AGAAGACAGCCTGTCCTTCAGGCAAGAAGGCC CGCGAGATAGACGAGAGCCTCATCTTCTACAA GAAGTGGGAGCTGGAAGCCTGCGTGGATGCGG				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCCTGCTGGCCACCCAGATGGACCGCGTGAAC	NKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLD			
	GCCATCCCCTTCACCTACGAGCAGCTGGACGT	KDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSS			
	CCTAAAGCATAAACTGGATGAGCTCTACCCAC	VPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVL			
	AAGGTTACCCCGAGTCTGTGATCCAGCACCTG	YPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLG			
	GGCTACCTCTTCCTCAAGATGAGCCCTGAGGA	GAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKL			
	CATTCGCAAGTGGAATGTGACGTCCCTGGAGA	RTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLK			
	CCCTGAAGGCTTTGCTTGAAGTCAACAAAGGG	AEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGL			
	CACGAAATGAGTCCTCAGGTGGCCACCCTGAT	GLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGTP			
	CGACCGCTTTGTGAAGGGAAGGGGCCAGCTAG	CLLGPGPVLTVLALLLASTLA*			
	ACAAAGACACCCTAGACACCCTGACCGCCTTC	(SEQ ID NO:50)			
	TACCCTGGGTACCTGTGCTCCCTCAGCCCCGA				
	GGAGCTGAGCTCCGTGCCCCCCAGCAGCATCT				
	GGGCGGTCAGGCCCCAGGACCTGGACACGTGT				
	GACCCAAGGCAGCTGGACGTCCTCTATCCCAA				
	GGCCCGCCTTGCTTTCCAGAACATGAACGGGT				
	CCGAATACTTCGTGAAGATCCAGTCCTTCCTG				
	GGTGGGGCCCCCACGGAGGATTTGAAGGCGCT				
	CAGTCAGCAGAATGTGAGCATGGACTTGGCCA				
	CGTTCATGAAGCTGCGGACGGATGCGGTGCTG				
	CCGTTGACTGTGGCTGAGGTGCAGAAACTTCT				
	GGGACCCCACGTGGAGGGCCTGAAGGCGGAGG				
	AGCGGCACCGCCCCGGTGCGGGACTGGATCCTA				
	CGGCAGCGGCAGGACGACCTGGACACGCTGGG				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCTGGGGCTACAGGGCGGCATCCCCAACGGCT ACCTGGTCCTAGACCTCAGCATGCAAGAGGCC CTCTCGGGGACGCCCTGCCTCCTAGGACCTGG ACCTGTTCTCACCGTCCTGGCACTGCTCCTAG CCTCCACCCTGGCCTGA (SEQ ID NO:49)				
xi155D5HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCCAGTCGG TGAAGGAGTCCGGGGGGTCGCCTGGTCACGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTC TGGATTCTCCCTCAATAGCTATGCGATGATCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAA TACATCGGATTCATTACTACTGGTGGTACCAC ATACTACGCGAGCTGGGCAAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAGCTCACCCGTCCGACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGCCAGAGATCGGGTTAAAA GCTACGATGACTATGGTGATTTAGATGCTTTC GAGCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCAT CTCCTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVKES GGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNSY AMIWVRQAPGEGLEYIGFITTGGTT YYASWAKGRFTISRTSTTVDLKLTR PTTEDTATYFCARDRVKSYDDYGDL DAFEPWGPGTLVTISSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD	1-57	58-423	424-1416

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:52)				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCG GGAAATGA (SEQ ID NO:51)				
zu155D5HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGTTGGAGTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCCACAGCTACTGGCGTGCACTCACAGGTGC AGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAG CCAGGTGGCTCTCTGCGACTGTCTTGTAGTGC TTCAGGCTTTTCCCTGAACAGCTACGCTATGA TCTGGGTCAGGCAGGCACCTGGCAAGGGCCTG GAATATATCGGATTCATTACCACAGGAGGGAC TACCTACTATGCCGACTCCGTGAAGGGGAGAT TCACTATCTCTCGCGATAACAGTAAGAATACC CTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCAGA GGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGATC GGGTGAAATCTTACGACGATTATGGAGACCTG GATGCTTTCGAACCATGGGACAGGGGACCCT GGTGACAGTGTCCAGCGCATCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCSASGFSLNS YAMIWVRQAPGKGLEYIGFITTGGT TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDRVKSYDDY GDLDAFEPWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL	1-57	58-432	433-1425

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC	DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF			
	GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*			
	CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA	(SEQ ID NO:54)			
	CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC				
	TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA				
	CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT				
	CTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC				
	CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGT				
	CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC				
	TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC				
	GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA				
	GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG				
	AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG				
	GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG				
	CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA				
	ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC				
	AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT				
	CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC				
	AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG				
	CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT				
	GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG				
	TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC				
	AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:53)				
xi1-55-2HC (Vh thỏ-IgG1 người) (TEM1 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGG TGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCT GAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTC TGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACTGGGGAT GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCCT GAGTGGATCGCATGCATTTATGGTGGTAGTAG TGGTACCACTTATTACCCGAACTGGGCGAAAG GCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACC ACGGTGACTCTGCAAATGGCCAGTCTGACAGC CGCGGACACGGCCACCCTATTTCTGTGCGAGAG TGACTAATGGTGGTGATTGGGATTTTAAATTG TGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCATCTCCTC AGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACT	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVEES GGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSS YWGCWVRQAPGKGPEWIACIYGGSS GTTYYPNWAKGRFSISKTSSTTVTL QMASLTAADTATYFCARVTNGGDWD FKLWGPGTLVTISSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS	1-57	58-417	418-1410

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTC ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT	FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:56)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAAT GA (SEQ ID NO:55)				
xi1E4HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCCAGTCGG TGGAGGAGTCCAGGGGTCGCCTGGTCACGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTC TGGAATCGACCTCAGTAATTATGCAATGACCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAA TGGATCGGAATCATTAGTAGTAATGATAAGAC ATGGTACGCGAGCTGGGTGAAAGGCCGGTTCA CCATCTCAAAAACCTCGTCGACCACGGTGGAT CTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACAC GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGCTGCTATGC CTGGTGGTTTAAAGAATGCTTTCGATCCCTGG GGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCTTCAGC ATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVEES RGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSNY AMTWVRQAPGKGLEWIGIISSNDKT WYASWVKGRFTISKTSSTTVDLKMT SLTTEDTATYFCARAAMPGGLKNAF DPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	1-57	58-414	415-1407

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC CATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTT	FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:58)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:57)				
zu1E4HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAGGTCC AGCTGCTGGAATCAGGGGGAGGACTGGTGCAG CCCGGAGGGTCACTGCGACTGTCTTGTGCCGC TTCAGGCATTGATCTGTCTAACTACGCTATGA CTTGGGTGAGGCAGGCACCCGGCAAGGGACTG GAGTGGGTCGGAATCATTAGCTCCAATGACAA GACCTGGTACGCCGATTCAGTGAAAGGCCGGT TCACCATCTCTAGAGACAACAGTAAGAATACA CTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCAGA AGATACAGCCGTCTACTATTGCGCTAAAGCCG CTATGCCTGGCGGACTGAAGAACGCATTTGAT CCTTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTCTC ATCTGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLLE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSN YAMTWVRQAPGKGLEWVGIISSNDK TWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKAAMPGGLKN AFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV	1-57	58-420	421-1413

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAGA	MHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:60)			

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGA AATGA (SEQ ID NO:59)				
xi33011HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGG TGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTC TGGAATCTCCCTCAGTAGCGATGCAATAAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTCGAA TACATCGGAATCATTAATGGTGGTGGTAACAC ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCATTCAACATG GTGGTGGTAATAGTGATTATTATTACGGC ATGGACCTCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCAC TGTCTCTTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVEES GGRLVTPGTPLTLTCTVSGISLSSD AISWVRQAPGKGLEYIGIINGGGNT YYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARGIQHGGGNSDYY YYGMDLWGPGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC	1-57	58-426	427-1419

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGG	SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:62)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CCGGGAAATGA (SEQ ID NO:61)				
zu33O11HC (Vh người-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAAGTCC AACTGGTGGAAAGCGGGGGAGGACTGGTGCAG CCGGGCGGATCCCTCCGGCTGTCATGTGCTGC ATCGGGAATTTCCCTCTCCTCCGACGCGATTA GCTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTG GAGTACATCGGTATCATCAACGGCGGCGGAAA CACCTACTACGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCT TCACCATCTCGCGGCATAATTCCAAGAACACT CTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGAGGGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCGCGCGGCA TCCAGCACGGTGGTGGAAACAGCGACTACTAC TACTATGGGATGGATCTGTGGGGCCAGGGAAC TCTTGTGACCGTGTCGTCAGCATCCACCAAGG GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGISLSS DAISWVRQAPGKGLEYIGIINGGGN TYYASWAKGRFTISRHNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGIQHGGGNS DYYYYGMDLWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	1-57	58-435	436-1428

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGC	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK * (SEQ ID NO:64)				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC TCTGCACAACCACACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:63)				
xi32405HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGC TGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTC TGGATTCTCCCTCAGTAACTATGCAATGACCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTAGAA TACATCGGAATCATTAGTACTGGCGGTATCAC ATACTATATGGACTCGGCAAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGGCAGAAATGCTGGTGGTA GTTATATTTTCTATTATTTTGACTTGTGGGGC CAAGGCACCCTGGTCACTGTCTCTTCAGCATC CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT	MGWSCIILFLVATATGVHSQSLEES GGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNY AMTWVRQAPGKGLEYIGIISTGGIT YYMDSAKGRFTISRTSTTVDLKMTS LTTEDTATYFCGRNAGGSYIFYYFD LWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE	1-57	58-411	412-1404

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATA TTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC	ALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:66)			

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:65)				
xi178F16HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGT TGGAGGAGTCCGGGGGGTCGCCTGGTCACGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTC TGGATTCTCCCTCAGTAACTATGCAATGACCT GGGTCCGCCAGGCTCCCAGGGAAGGGGCTAGAA TACATCGGAATCATTAGTACTGGCGGTATCAC ATACTATATGGACTCGGCAAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATGACCAGTCTGACACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGGCAGAAATGCTGGTGGTA GTTATATTTTCTATTATTTCGACTTGTGGGGC CAAGGGACCCTCGTCACTGTCTCTTCAGCATC CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG	MGWSCIILFLVATATGVHSQSLEES GGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNY AMTWVRQAPGKGLEYIGIISTGGIT YYMDSAKGRFTISRTSTTVDLKMTS LTTEDTATYFCGRNAGGSYIFYYFD LWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK*	1-57	58-411	412-1404

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATA TTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG	(SEQ ID NO:68)				

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:67)				
xi237N18HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGC TGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCGCGCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTC TGGATTCTCCCTCAGTAGTTACCACATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTGGAA TGGATCGGAGGCATTACTGCTATGAGTCGCAC ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTCCATCTG AAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGCCAGGGAACCTGGTTTTG TTAGTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC ACCGTCTCCTTAGCATCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCA CCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA	MGWSCIILFLVATATGVHSQSLEES GGRLVAPGTPLTLTCTVSGFSLSSY HMSWVRQAPGEGLEWIGGITAMSRT YYASWAKGRFTISKTSTTVHLKITS PTTEDTATYFCARERPGFVSNIWGPG TLVTVSLASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:70)	1-57	58-396	397-1389

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC				
	AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTG				
	TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG				
	CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC				
	CTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT				
	GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG				
	TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC				
	AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT				
	GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC				
	AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC				
	CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG				
	CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG				
	CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC				
	AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT				
	GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA				
	CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC				
	AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA				
	GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT				
	ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC				
	GGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCGT				
	GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT				
	TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC				
	AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:69)				
xi383I18HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVEES	1-57	58-411	412-1404
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGG	GGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSY			
	TGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCT	AMGWVRQAPGEGLEWIGTISTGGIT			
	GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTC	YYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITS			
	TGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGGGCT	PTTEDTATYFCARVGSSGYLFYFFN			
	GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAA	LWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP			
	TGGATCGGAACCATTAGTACTGGTGGTATTAC	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT			
	ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA	VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY			
	CCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG	SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK			
	AAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC	PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP			
	CACCTATTTCTGTGCCAGAGTGGGTAGTAGTG	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR			
	GTTATCTTTTCTACTTCTTTAACTTGTGGGGC	TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD			
	CAAGGCACCCTCGTCACTGTCTCCTCAGCATC	GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV			
	CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA			
	CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG	PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR			
	GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC	DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE			
	CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG	WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF			
	CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT	LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE			
	GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG	ALHNHYTQKSLSLSPGK*			
	CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG	(SEQ ID NO:72)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC				
	AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT				
	TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT				
	GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG				
	GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACC				
	CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG				
	AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC				
	GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT				
	GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA				
	AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC				
	CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA				
	GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA				
	AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC				
	GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC				
	CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT				
	CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC				
	CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG				
	CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC				
	AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC				
	GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATA				
	TTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC				
	AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG				
	CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:71)				
xi166B3HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCCAGTCGG TGAAGGAGTCCAGGGGTCGCCTGGTCACGCCCT GGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTC TGGATTCTCCCTCAGTAGGTATACATTGATCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAA TGGATCGGAATCATAGATAGTAGTAGTAGTGC ATACTACGCGAGGGTGGGCGAAAGGCCGATTCA CCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC CACCTATTTCTGTGCCAGAGACAGAGTCCTAA GCTACGATGACTATGGTGATTTGCCCGATGGT TTCGATCCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC	MGWSCIILFLVATATGVHSQSVKES RGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRY TLIWVRQAPGKGLEWIGIIDSSSSA YYARWAKGRFTISKTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARDRVLSYDDYGDL PDGFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:74)	1-57	58-426	427-1419

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC				
	TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA				
	GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG				
	ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA				
	CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT				
	CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA				
	TCTCCCGGACCCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG				
	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA				
	GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC				
	ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG				
	TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT				
	CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA				
	AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC				
	CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA				
	AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT				
	ACACCCTGCCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC				
	AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA				
	AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT				
	GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC				
	AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG				
	CTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGG				
	ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC				
	TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCACTACACGCAGAAGAGGCCTCTCCCTGTCTC CCGGGAAATGA (SEQ ID NO:73)				
zu166B3HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVE	1-57	58-435	436-1428
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAAGTGC	SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSR			
	AGCTGGTCGAATCTGGAGGAGGACTGGTGCAG	YTLIWVRQAPGKGLEWVSIIDSSSS			
	CCTGGAGGGAGCCTGAGACTGAGTTGCGCAGC	AYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ			
	AAGCGGGTTTAGCCTGTCCCGATACACCCTGA	MNSLRAEDTAVYYCARDRVLSYDDY			
	TCTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTG	GDLPDGFDPWGQGTLVTVSSASTKG			
	GAGTGGGTCTCTATCATTGACAGCTCCTCTAG	PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK			
	TGCCTACTATGCTGATAGTGTGAAGGGCAGGT	DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA			
	TCACCATTTCACGCGACAACGCTAAAAATAGC	VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT			
	CTGTATCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCAGA	YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK			
	AGACACAGCCGTGTACTATTGCGCACGGGATA	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP			
	GAGTCCTGAGCTACGACGATTATGGGGACCTG	KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE			
	CCTGACGGCTTTGATCCTTGGGGACAGGGAAC	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN			
	TCTGGTGACAGTGAGCAGCGCATCCACCAAGG	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK			
	GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC	VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ			
	AAGAGCACCCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG	VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF			
	CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV			
	TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC	LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV			
	AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
	GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG	*			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGC TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC	(SEQ ID NO:76)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:75)				
xi155D5LC (Vk thỏ-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAGCTCG TGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCA GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGCATTAGTAGCTACTTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCGTC TGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGCT CTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCACCGGC GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTG TCTAGGTGTTTATGGTTATAGTTTTGATGATG GTATTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGGAG ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG	MGWSCIILFLVATATGVHSELVMTQ TPSSVSAAVGGTVTINCQASQSISS YLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLAS GVPSRFKGSGSGTEFTLTITGVQ**CD** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT ELEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:78)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:77)				
zu155D5LC-1 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTTCTAGT CTGCAGTGCGACGATTTCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ**CD** **DF**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:80)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:79)				
zu155D5LC-2 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGGT GTGCAGTGCGACGATTTCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTITGVQ**CD** **DF**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:82)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:81)				
zu155D5LC-3 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTTCTAGT CTGCAGTGCGACGATGCCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ**CD** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:84)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu		Vị trí cADN Miền biến đổi		Vị trí cADN Miền ổn định	
	GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:83)							
zu155D5LC-4 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGGT GTGCAGTGCGACGATGCCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG	**DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:86)	1-57	58-390	391-714			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:85)				
zu155D5LC-5 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCAAAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGGT GTGCAGTGCGACGATGCCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTCTGCTGAAC	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFKGSGSGTEFTLTITGVQ**CD** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:88)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:87)				
zu155D5LC-6 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCGTGTCCGCT GCAGTGGGAGGTACAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGGT GTGCAGTGCGACGATGCCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAAAAGTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTVSAAVGGTVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTITGVQ**CD** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:90)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:89)				
zu155D5LC-7 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCCTGGT GGCAACCGCCACAGGTGTGCACTCCGACATCC AGATGACTCAGAGTCCATCAACCCTGTCCGCT AGCGTGGGAGATAGAGTGACTATCACCTGTCA GGCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTT GGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTATGCTAGTACACTGGCATC AGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCAGGTTCCGGCA GCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGGT GTGCAGTGCGACGATGCCGCTACCTACTATTG CCTGGGGGGTGTACGGTTATTCTTTCGACGATG GCATCGCATTTGGCGGAGGGACAGAGGCTGGAG ATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAGTGTGTT	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTITGVQ**CD** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGGGT ELEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:92)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAA GCGGGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAAC AATTTTTACCCTCGGGAGGCCAAAGTGCAGTG GAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCTGGCAATA GTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCAAA GATAGCACATATTCTCTGTCATCCACCCTGAC ACTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAG TGTATGCCTGCGAAGTGACTCATCAGGGCCTG AGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTAACAGGGG AGAATGTTGA (SEQ ID NO:91)	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISS YLAWYQQKPGKAPKLLIYYASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ**CE** **DF**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:94)	1-57	58-390	391-714
zu155D5LC-huVK1-39 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGACATTC AGATGACTCAGTCCCCCTCCCTTTCGGCC TCCGTCGGCGACCGCGTGACCATTACCTGTCA AGCCAGCCAGTCCATCTCCTCCTACTTGGCCT GGTACCAACAGAAGCCAGGAAAAGCTCCTAAG CTGCTCATCTACTACGCCTCCACTCTGGCGTC TGGTGTCCCGTCACGGTTCAGCGGGTCCGGAT CAGGAACTGACTTCACCCTGACGATCAGCAGC CTCCAGTGCGAGGATTTTGCGACCTACTACTG CCTGGGGGGTGTATGGTTACTCGTTCGACGATG GAATCGCATTCGGCTCGGGCACCAAGGTGGAA				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:93)				
zu155D5LC-huVK2-40 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGACATTG TGATGACCCAGACTCCTCTCTCCCTGCCCGTG ACTCCTGGAGAACCCGCCTCGATCTCATGTCA AGCGTCGCAGAGCATCTCCTCATACTTGGCTT GGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCACAG CTTCTGATCTATTACGCCTCCACCCTGGCCTC GGGCGTGCCGGATCGGTTTTCCGGTTCTGGAA GCGGAACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCCGC GTGGAGTGCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTG CCTGGGAGTCTACGGGTACTCCTTCGATGACG	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQ TPLSLPVTPGEPASISCQASQSISS YLAWYLQKPGQSPQLLIYYASTLAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE**CE** **DV**GVYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:96)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GCATTGCATTCGGGTCCGGTACCAAGGTCGAA ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:95)	MGWSCIILFLVATATGVHSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCQASQSISS YLAWYQQKPGQAPRLLIYYASTLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE**CE** **DF**AVYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC*	1-57		
zu155D5LC-huVK3-11 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAAATTG TGCTCACTCAATCCCCTGCCACCCTTTCCTTG TCCCCCGGCGAAAGAGCCACTCTGTCATGTCA AGCCAGCCAGTCGATCTCCTCTTACCTGGCTT GGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCGCGC CTGCTGATCTACTACGCGTCGACCCTCGCCTC GGGAATCCCGGCCCGGTTCAGCGGATCAGGCT CCGGTACCGACTTCACTCTGACCATTAGCTCC CTGGAGTGCGAGGACTTCGCGGTGTATTACTG			58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCTGGGGGGTGTACGGCTACTCCTTCGATGACG GAATCGCCCTTTGGGAGCGGTACCAAGGGTCGAG ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:97)	(SEQ ID NO:98)				
zu155D5LC-huVK4-1 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATCG TGATGACCCAAAGCCCTGACTCCCTTGCCGTG TCACTCGGAGAACGCGCCACCATCAACTGTCA AGCGTCGCAGTCCATCTCCTCATACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCGGGGCAGCCGCCAAAG CTGCTGATCTACTACGCTTCCACTCTGGCCTC CGGCGTGCCCGATCGGTTCTCCGGATCGGGCT CCGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGC	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQ SPDSLAVSLGERATINCQASQSISS YLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLAS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ**CE** **DV**AVYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTCCAGTGCGAGGACGTGGCGGTGTACTACTG CTTGGGTGTCTACGGATACTCCTTCGACGACG GGATCGCCATTCGGTTCGGGAACCAAGGTCGAG ATTAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:99)	SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:100)			
zu155D5LC-huVK6-21 (Vk người-kappa người) (CA9	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAAATCG TCTTGACCCAAAGCCCTGACTTCCAATCCGTG ACCCCCAAGGAAAAGGTCACCATCACGTGTCA GGCCTCCCAGTCAATTTCCTCGTACCTTGCGT GGTACCAGCAGAAGCCAGACCAGTCCCCGAAG CTCCTGATTAAGTACGCATCCACCCTGGCTAG CGGAGTGCCGAGCCGGTTCTCGGGATCCGGCT	MGWSCIILFLVATATGVHSEIVLTQ SPDFQSVTPKEKVTITCQASQSISS YLAWYQQKPDQSPKLLIKYASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLE**CE** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
người)	CTGGAACTGACTTCACTCTGACCATCAACTCG CTCGAGTGCGAAGATGCCGCCACTTACTATTG CCTGGGGGTGTACGGGTACTCATTTGACGATG GCATCGCCTTCGGCTCCGGTACCAAAGTGGAG ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:101)	TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:102)			
zu155D5LC-huVK6D-41 (Vk người-kappa người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGGCACCGGCGTGCACAGCGACGTCG TGATGACTCAAAGCCCCGCATTCCTTTCCGTG ACTCCTGGAGAAAAGGTCACCATCACCTGTCA AGCCAGCCAGTCCATTTCGTCCTACTTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCAGACCAGGCCCCGAAG CTGCTGATTAAGTACGCCTCCACCCTGGCCAG	MGWSCIILFLVATATGVHSDVVMTQ SPAFLSVTPGEKVTITCQASQSISS YLAWYQQKPDQAPKLLIKYASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLE**CE** **DA**ATYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
(CA9 người)	CGGAGTGCCGTCACGGTTCTCCGGGTCCGGCT CAGGAACCGACTTCACGTTCACCATCTCGTCC CTCGAGTGCGAAGATGCTGCGACTTACTACTG CCTGGGCGTGTACGGTTACTCGTTTGATGACG GCATCGCGTTCGGGTCTGGAACCAAAGTGGAG ATCAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:103)	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:104)			
zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (Vk người-kappa	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATCG TCCTCACTCAATCCCCCGCTTCACTCGCCGTG TCCCCTGGTCAACGCGCCACCATTACGTGTCA GGCGTCCCAGTCCATTTCGAGCTACCTTGCAT GGTACCAGCAGAAGCCTGGACAGCCCCCGAAA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQ SPASLAVSPGQRATITCQASQSISS YLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLAS GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVE**CE** **DT**ANYYCLGVYGYSFDDGIAFGSGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
người)	CTGCTGATCTATTACGCCTCCACCTTGGCCTC	GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN			
	GGGAGTGCCAGCGCGGTTTAGCGGTTCGGGCT	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS			
(CA9 người)	CCGGCACTGACTTCACTCTGACCATCAACCCG	TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS			
	GTGGAGTGCGAAGATACCGCCAACTACTACTG	SPVTKSFNRGEC*			
	CCTGGGGGGTGTACGGATACTCATTCGACGACG	(SEQ ID NO:106)			
	GGATCGCCTTCGGAAGCGGCACCAAGGTCGAA				
	ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT				
	CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT				
	CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT				
	AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG				
	GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT				
	CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG				
	GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC				
	GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG				
	TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG				
	AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG				
	AGAGTGTTGA				
	(SEQ ID NO:105)				
xi1-55-2LC	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSELVMTQ			
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGAGCTCG	TPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINT			
(Vk thỏ-kappa người)	TGATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTA	YLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLAS	1-57	58-387	388-711
	GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCA	GVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLE**CA**			
	GGCCAGTCAGAGCATTAATACCTACTTAGCCT	**DA**ATYYCQQSVRVIDVDNTFGGGTE			

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
(TEM1 người)	GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTACAGGGCATCCCACTCTGGCATC TGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGAT CTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATTAGCGAC CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTG TCAACAGAGTGTTCGTGTTATTGATGTTGATA ATACTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTC AAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTGA (SEQ ID NO:107)	VVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:108)			
xi1E4LC (Vk thỏ-	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAGCTCG TGATGACCCAGACTCCATCCTACACGTCTGCA GCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAAGTGCCA	MGWSCIILFLVATATGVHSELVMTQ TPSYTSAAVGDTVTIKCQASQTIGG SDLSWYQQKPGQPPKLLIWYATNLP SGVPSRFSGSRSGTEYTLTISGVQ**C**	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
kappa người)	GGCCAGTCAGACCATTGGTGGTAGCGACTTAT	**EDA**ATYYCLGGYAAASYRTAFGGGT			
	CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCC	EVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS			
	AAACTCCTGATCTGGTATGCAACCAATCTGCC	GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN			
	ATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCAGTA	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS			
	GATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGC	TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS			
	GGCGTGCAGTGTGAGGATGCTGCCACCTACTA	SPVTKSFNRGEC*			
	CTGTCTAGGTGGTTATGCTGCTTCTTACA	(SEQ ID NO:110)			
	GAACTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTC				
	GTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT				
	CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT				
	CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT				
	AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG				
	GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT				
	CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG				
	GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC				
	GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG				
	TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG				
	AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG				
	AGAGTGTTGA				
	(SEQ ID NO:109)				
zu1E4LC-CXXF	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ	1-57	58-390	391-714
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATTC	SPSFLSASVGDRVTITCQASQTIGG			
	AGATGACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCAGCC	SDLSWYQQKPGKAPKLLIYYATNLP			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
(Vk người-kappa người)	AGCGTCGGGGATAGAGTCACAATCACTTGCCA	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQC			
	GGCCAGCCAGACCATTGGCGGGAGCGACCTGT	EDFATYYCLGGYAAASYRTAFGGGT			
	CCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCCCCT	KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS			
	AAGCTGCTGATCTACTATGCTACAAACCTGCC	GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN			
	ATCTGGCGTGCCCAGCCGGTTCTCTGGAAGTG	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS			
	GCTCAGGGACTGACTTTACCCTGACAATTAGC	TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS			
	TCCCTGCAGTGCGAGGATTTCGCCACCTACTA	SPVTKSFNRGEC*			
	TTGTCTGGGGGGCTATGCCGCCGCAAGCTACC	(SEQ ID NO:112)			
	GCACCGCCTTCGGAGGAGGAACTAAAGTGGAA				
	ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT				
	CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT				
	CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT				
	AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG				
	GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT				
	CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG				
	GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC				
	GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG				
	TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG				
	AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG				
	AGAGTGTTGA				
	(SEQ ID NO:111)				
zu1E4LC-CXXA	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ	1-57	58-390	391-714
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATTC	SPSFLSASVGDRVTITCQASQTIGG			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
(Vk người-kappa người) (CA9 người)	AGATGACTCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCCGCT TCCGTCGGGGATCGGGTCACAATCACTTGCCA GGCCTCACAGACTATTGGCGGGAGCGACCTGT CCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCACCT AAGCTGCTGATCTACTATGCCACAAACCTGCC ATCTGGCGTGCCCAGCCGGTTCTCTGGAAGTG GCTCAGGGACTGACTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGTGCGAGGATGCCGCTACCTACTA TTGTCTGGGGGGCTACGCCGCCGCTTCATACA GGACCGCCTTCGGAGGAGGAACTAAAGTGGAA ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:113)	SDLSWYQQKPGKAPKLLIYYATNLP SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQC EDAATYYCLGGYAAASYRTAFGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:114)				

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
xi33011LC (Vk thỏ- kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGAAGTGT TGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCA GCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAAGTGCCA GGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTGTCTTGTCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATCTGGCATCCACTCTGGCATC TGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTAGAT CTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC CTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTG TCAAACCAATTATGGTACTAGTAGTAATT ATGGTTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTG GTCGTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGTTGA	MGWSCIILFLVATATGVHSEVLMTQ TPSSVSAAVGDTVTIKCQASQSISS VLSWYQQKPGQPPKLLIYLASTLAS GVPSRFSGSRSGTEFTLTISDLECD DAATYYCQTNYGTSSNYGFAFGGG TEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:116)	1-57	58-393	394-717

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN		Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu		Vị trí cADN Miền biến đổi		Vị trí cADN Miền ổn định	
	(SEQ ID NO:115)								
zu33O11LC-CXXF (Vk người-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT		MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ						
	GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGACATTC		SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISS						
	AGATGACCCAGTCCCCAAGCTCGCTGTCCGCC		VLSWYQQKPGKAPKLLIYLASTLAS						
	TCCGTGGGCGACCGCGTGACCATCACGTGCCA		GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQCE						
	GGCGTCCCAGTCAATTAGCAGCGTGCTCTCCT		DFATYYCQTNYGTSSNYGFAFGGG						
	GGTACCAACAGAAGCCGGGGAAAGCACCCAAG		TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK						
	CTGCTGATCTACTTGGCCTCCACTCTGGCCTC		SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD						
	GGGAGTGCCTTCACGGTTCTCCGGATCGGGAT		NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS						
	CTGGTACTGATTTCACCCTCACCATCTCGAGC		STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL						
	CTTCAGTGCGAGGACTTCGCTACTTACTATTG		SSPVTKSFNRGEC*						
	TCAAACCAACTACGGAACCTCCAGCTCCAACT		(SEQ ID NO:118)	1-57	58-393			394-717	
	ACGGCTTTGCCTTCGGTGGCGGGACCAAGGTC								
	GAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGT								
	CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA								
	AATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG								
	AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA								
	GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA								
	ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC								
	AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT								
	GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA								
	AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC								

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO:117)				
zu33011LC-CXXA (Vk người-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGACATTC AGATGACCCAGTCCCCAAGCTCGCTGTCCGCC TCCGTGGGCGACCGCGTGACCATCACGTGCCA GGCGTCCCAGTCAATTAGCAGCGTGCTCTCCT GGTACCAACAGAAGCCGGGGAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTTGGCCTCCACTCTGGCCTC GGGAGTGCCTTCACGGTTCTCCGGATCGGGAT CTGGTACTGATTTCACCCTCACCATCTCGAGC CTTCAGTGCGAGGACGCCGCTACTTACTATTG TCAAACCAACTACGGAACCTCCAGCTCCAACT ACGGCTTTGCCTTCGGTGGCGGGACCAAGGTC GAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISS VLSWYQQKPGKAPKLLIYLASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQCE DAATYYCQTNYGTSSNYGFAFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:120)	1-57	58-393	394-717

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO:119)				
zu33011LC-CXXI (Vk người-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGACATTC AGATGACCCAGTCCCCAAGCTCGCTGTCCGCC TCCGTGGGCGACCGCGTGACCATCACGTGCCA GGCGTCCCAGTCAATTAGCAGCGTGCTCTCCT GGTACCAACAGAAGCCGGGGAAAGCACCCAAG CTGCTGATCTACTTGGCCTCCACTCTGGCCTC GGGAGTGCCTTCACGGTTCTCCGGATCGGGAT CTGGTACTGATTTCACCCTCACCATCTCGAGC CTTCAGTGCGAGGACATCGCTACTTACTATTG TCAAACCAACTACGGAACCTCCAGCTCCAACT ACGGCTTTGCCTTCGGTGGCGGGACCAAGGTC GAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGGACAGGAC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISS VLSWYQQKPGKAPKLLIYLASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQCE DIATYYCQTNYGTSSNYGFAFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:122)	1-57	58-393	394-717

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO:121)				
xi3240 5LC (Vk thỏ - kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGCATTCG AATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCA GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCA GGCCAGTCAGAGCATTTACAGTTATTTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATC TGGGGTCTCATCGCGGTTCAGAGGCAGTGGAT CTGGGACAGAATACACTCTCACCATCAGCGAC CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTG TCAAACCTATTATGATATTGTTACTAGTACTT TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTCGTCAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC	MGWSCIILFLVATATGVHSAFELTQ TPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSIYS YLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLAS GVSSRFRGSGSGTEYTLTISDLECA DAATYYCQTYYDIVTSTFGGGTEVV VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:124)	1-57	58-381	382-705

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTG A (SEQ ID NO:123)				
xi178F16LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGCATTCG AATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCA GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCA GGCCAGTCAGAGCATTTACAGTTATTTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATC TGGGGTCTCATCGCGGTTCAGAGGCAGTGGAT CTGGGACAGAATACATTCTCACCATCAGCGAC CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTG TCAAACCTATTATGATATTGTTACTAGTACTT TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA	MGWSCIILFLVATATGVHSAFELTQ TPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSIYS YLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLAS GVSSRFRGSGSGTEYILTISDLECA DAATYYCQTYYDIVTSTFGGGTEVV VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:126)	1-57	58-381	382-705

Tên dòng vô tính (Isotyp- Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTG A (SEQ ID NO:125)				
xi237N18LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGCCGTCG TGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGGA GTTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCA GGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAG CTCCTGATGTATGATGCATCCACTCTGGCATC TGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGAT CTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTG TCAAAGTATTAGTAGTGTTGACAATAATGTTT TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA	MGWSCIILFLVATATGVHSAVVLTQ TASPVSGVVGGTVTIKCQASQNIYS NLAWYQQKPGQRPKLLMYDASTLAS GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECA DAATYYCQSISSVDNNVFGGGTEVV VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:128)	1-57	58-381	382-705

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTG A (SEQ ID NO:127)	MGWSCIILFLVATATGVHSVFELTQ TPSPVSAAVGGTVTIRCQASQNIKS YLAWYQQKPGQPPKLLIYEASILAS GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECA DAATYYCQSYYAASSNAFGGGTEVV VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:130)	1-57	58-381	382-705
xi383I18LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCCGTATTCG AATTGACCCAGACTCCCATCCCCCGTGTCTGCA GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGGTGCCA GGCCAGTCAGAACATTAAGAGCTACTTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAA CTCCTGATCTATGAAGCATCCATTCTGGCATC TGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGAT CTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTG TCAAAGCTATTATGCTGCTAGTAGTAATGCTT TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTG A (SEQ ID NO:129)				
xi166B3LC (Vk thỏ-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGAGCTCG TGATGACCCAGACTCCCATCCTCCGTGTCTGCA GCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCA GGCCAGTCAGAGCATTAGTAACTACTTATCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTTTGCTGCATCCAAACTGGCATC TTGGGTCCCAAAGCGGTTCAGTGGCAGCAGAT CTGGGATAGAATACACTCTCACCATTAGCGGC GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTG TCTAGGAGTTTATAGTATTAGTACTGATGATG GAGCTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTC GTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT	MGWSCIILFLVATATGVHSELVMTQ TPSSVSAAVGGTVTINCQASQSISN YLSWYQQKPGQPPKLLIFAASKLAS WVPKRFSGSRSGIEYTLTISGVQCD DAATYFCLGVYSISTDDGAAFGGGT EVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:132)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:131)				
zu166B3LC-CXXF (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATTC AGATGACCCAGTCTCCTTCCCTCCCTGTCCGCT TCCGTCGGCGATAGAGTCACAATCACTTGCCA GGCTTCCCAGAGCATCAGCAACTACCTGTCCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCACCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCTTCTAAACTGGCAAG CGGAGTGCCAAGCCGGTTCTCTGGAAGTGGGT CAGGAACTGACTTTACCCTGACAATTAGCTCC CTGCAGTGCGAGGATTTCGCTACCTACTATTG TCTGGGCGTCTATTCAATCTCAACTGACGACG GAGCCGCATTCGGAGGGGGCACCAAAGTGGAA ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISN YLSWYQQKPGKAPKLLIYAASKLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQCE DFATYYCLGVYSISTDDGAAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:134)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:133)				
zu166B3LC-CXXA (Vk người-kappa người) (CA9 người)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATATTC AGATGACCCAGAGCCCTTCCTCCCTGTCCGCT AGTGTCGGGGATAGAGTGACCATTACTTGCCA GGCCAGCCAGAGCATTAGCAACTACCTGTCCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCTCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCTTCTAAACTGGCAAG CGGAGTGCCCAAGCCGGTTCTCTGGAAGTGGGT CAGGAACTGACTTTACCCTGACAATTAGCTCC CTGCAGTGCGAGGATGCAGCCACCTACTATTG TCTGGGCGTCTACTCAATCTCAACCGACGACG GAGCTGCTTTTGGAGGGGGCACTAAGGTGGAA	MGWSCIILFLVATATGVHSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQASQSISN YLSWYQQKPGKAPKLLIYAASKLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQCE DAATYYCLGVYSISTDDGAAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:136)	1-57	58-390	391-714

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGTTGA (SEQ ID NO:135)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH	1-993
vùng ổn định chuỗi gamma người	GCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCA CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCC				

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn dắt	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC TTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATG A (SEQ ID NO:137)	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK* (SEQ ID NO:138)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
vùng ổn định chuỗi kappa người	CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTGA (SEQ ID NO:139)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC* (SEQ ID NO:140)	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH	1-324
vùng ổn định chuỗi gamma thỏ	GGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACT GGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCA CGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTAC CTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACTC GGGCACCCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCC CGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCG CTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAG CCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAG CCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCA CCCTCGACATGCAGCAAGCCCACGTGCCCACC CCCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCTGTCTTCA	GQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTL GCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGV RTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSS QPVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTC SKPTCPPPELLGGPSVFIFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQ FTWYINNEQVRTARPPLREQQFNST IRVVSTLPITHQDWLRGKEFKCKVH NKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVY TMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYP SDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLD	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH	1-972

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự dẫn đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
	TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG ATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGC AGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTG CGCACCGCCCGGCCGCCGCTACGGGAGCAGCA GTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCC TCCCCATCACGCACCAGGACTGGCTGAGGGGC AAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGC ACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTC TACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAG CAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCA ACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAG TGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACTA CAAGACCACGCCGGCCGTGCTGGACAGCGACG GCTCCTACTTCCTCTACAACAAGCTCTCAGTG CCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTT CACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACA ACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCT CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:141)	SDGSYFLYNKLSVPTSEWQRGDVFT CSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK* (SEQ ID NO:142)			

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN	Trình tự axit amin	Vị trí cADN Trình tự đầu	Vị trí cADN Miền biến đổi	Vị trí cADN Miền ổn định
vùng ổn định chuỗi kappa thỏ	GGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTT CCCACCATCTGCTGATCTTGTGGCAACTGGAA CAGTCACCATCGTGTGTGGCGAATAAATAC TTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGA TGGCACCACCCAAACAACTGGCATCGAGAACA GTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACC TACAACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAG CACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCT GCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTC CAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO:143)	GDPVAPTVLIFPPSADLVATGTVTI VCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTG IENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTS TQYNSHKEYTCKVTQGTTSVVQSFN RGDC* (SEQ ID NO:144)	KHÔNG XÁC ĐỊNH	KHÔNG XÁC ĐỊNH	1-315

Bảng 27. Các trình tự của vùng CDR

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
xi155D5HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	GGATTCTCCCTCAATAGCTATGCG (SEQ ID NO:145)	GFSLNSYA (SEQ ID NO:146)	ATTACTACTGGTGGTACCACA (SEQ ID NO:147)	ITTGGTT (SEQ ID NO:148)	GATCGGGTTAAAAGCTACGATGACTATGGTGATTTAGATGCTTTCGAGCCC (SEQ ID NO:149)	DRVKSYDDYGDLDAFEPWGP (SEQ ID NO:150)
zu155D5HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	GGCTTTTCCCTGAACAGCTACGCT (SEQ ID NO:151)	GFSLNSYA (SEQ ID NO:152)	ATTACCACAGGAGGGACTACC (SEQ ID NO:153)	ITTGGTT (SEQ ID NO:154)	GATCGGGTGAAATCTTACGACGATTATGGAGACCTGGATGCTTTCGAACCA (SEQ ID NO:155)	DRVKSYDDYGDLDAFEPWGP (SEQ ID NO:156)
xi1-55-2HC (Vh thỏ-IgG1 người) (TEM1 người)	GGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTAC (SEQ ID NO:157)	GFSFSSSY (SEQ ID NO:158)	ATTTATGGTGGTAGTAGTGGTACCACT (SEQ ID NO:159)	IYGGSSGTT (SEQ ID NO:160)	GTGACTAATGGTGGTGATTGGGATTTTAAATTG (SEQ ID NO:161)	VTNGGDWDFKL (SEQ ID NO:162)
xi1E4HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	GGAATCGACCTCAGTAATTATGCA (SEQ ID NO:163)	GIDLSNYA (SEQ ID NO:164)	ATTAGTAGTAATGATAAGACA (SEQ ID NO:165)	ISSNDKT (SEQ ID NO:166)	GCTGCTATGCCTGGTGGTTTAAAGAATGCTTTCGATCCC (SEQ ID NO:167)	AAMPGGLKNAFDP (SEQ ID NO:168)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
zu1E4HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	GGCATTGATCTGTC TAACTACGCT (SEQ ID NO:169)	GIDLSNYA (SEQ ID NO:170)	ATTAGCTCCAATGA CAAGACC (SEQ ID NO:171)	ISSNDKT (SEQ ID NO:172)	GCCGCTATGCCTGGC GGACTGAAGAACGCA TTTGATCCT (SEQ ID NO:173)	AAMPGGLKNAFDP (SEQ ID NO:174)
xi33O11HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	GGAATCTCCCTCAG TAGCGATGCA (SEQ ID NO:175)	GISLSSDA (SEQ ID NO:176)	ATTAATGGTGGTGG TAACACA (SEQ ID NO:177)	INGGGNT (SEQ ID NO:178)	GGCATTCAACATGGT GGTGGTAATAGTGAT TATTATTATTACGGC ATGGACCTC (SEQ ID NO:179)	GIQHGGGNSDYYYY GMDL (SEQ ID NO:180)
zu33O11HC (Vh người-IgG1 người) (MSLN người)	GGAATTTCCCTCTC CTCCGACGCG (SEQ ID NO:181)	GISLSSDA (SEQ ID NO:182)	ATCAACGGCGGCGG AAACACC (SEQ ID NO:183)	INGGGNT (SEQ ID NO:184)	GGCATCCAGCACGGT GGTGGAAACAGCGAC TACTACTACTATGGG ATGGATCTG (SEQ ID NO:185)	GIQHGGGNSDYYYY GMDL (SEQ ID NO:186)
xi324O5HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	GGATTCTCCCTCAG TAACTATGCA (SEQ ID NO:187)	GFSLSNYA (SEQ ID NO:188)	ATTAGTACTGGCGG TATCACA (SEQ ID NO:189)	ISTGGIT (SEQ ID NO:190)	AATGCTGGTGGTAGT TATATTTTCTATTAT TTTGACTTG (SEQ ID NO:191)	NAGGSYIFYYFDL (SEQ ID NO:192)
xi178F16HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN	GGATTCTCCCTCAG TAACTATGCA (SEQ ID NO:193)	GFSLSNYA (SEQ ID NO:194)	ATTAGTACTGGCGG TATCACA (SEQ ID NO:195)	ISTGGIT (SEQ ID NO:196)	AATGCTGGTGGTAGT TATATTTTCTATTAT TTCGACTTG (SEQ ID NO:197)	NAGGSYIFYYFDL (SEQ ID NO:198)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
người)						
xi237N18HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	GGATTCTCCCTCAG TAGTTACCAC (SEQ ID NO:199)	GFSLSSYH (SEQ ID NO:200)	ATTACTGCTATGAG TCGCACA (SEQ ID NO:201)	ITAMSRT (SEQ ID NO:202)	GAACCTGGTTTTGTT AGTAACATC (SEQ ID NO:203)	EPGFVSNI (SEQ ID NO:204)
xi383I18HC (Vh thỏ-IgG1 người) (MSLN người)	GGATTCTCCCTCAG TAGCTATGCA (SEQ ID NO:205)	GFSLSSYA (SEQ ID NO:206)	ATTAGTACTGGTGG TATTACA (SEQ ID NO:207)	ISTGGIT (SEQ ID NO:208)	GTGGGTAGTAGTGGT TATCTTTTCTACTTC TTTAACTTG (SEQ ID NO:209)	VGSSGYLFYFFNL (SEQ ID NO:210)
xi166B3HC (Vh thỏ-IgG1 người) (CA9 người)	GGATTCTCCCTCAG TAGGTATACA (SEQ ID NO:211)	GFSLSRYT (SEQ ID NO:212)	ATAGATAGTAGTAG TAGTGCA (SEQ ID NO:213)	IDSSSSA (SEQ ID NO:214)	GACAGAGTCCTAAGC TACGATGACTATGGT GATTTGCCCGATGGT TTCGATCCC (SEQ ID NO:215)	DRVLSYDDYGDLPD GFDP (SEQ ID NO:216)
zu166B3HC (Vh người-IgG1 người) (CA9 người)	GGGTTTAGCCTGTC CCGATACACC (SEQ ID NO:217)	GFSLSRYT (SEQ ID NO:218)	ATTGACAGCTCCTC TAGTGCC (SEQ ID NO:219)	IDSSSSA (SEQ ID NO:220)	GATAGAGTCCTGAGC TACGACGATTATGGG GACCTGCCTGACGGC TTTGATCCT (SEQ ID NO:221)	DRVLSYDDYGDLPD GFDP (SEQ ID NO:222)
xi155D5LC (Vk thỏ-kappa	CAGAGCATTAGTAG CTAC (SEQ ID NO:223)	QSISSY (SEQ ID NO:224)	TATGCATCC (SEQ ID NO:225)	YAS (SEQ ID NO:226)	CTAGGTGTTTATGGT TATAGTTTTGATGAT GGTATTGCT (SEQ ID NO:227)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:228)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
người) (CA9 người)						
zu155D5LC-1 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:229)	QSISSY (SEQ ID NO:230)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:231)	YAS (SEQ ID NO:232)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:233)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:234)
zu155D5LC-2 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:235)	QSISSY (SEQ ID NO:236)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:237)	YAS (SEQ ID NO:238)	CTGGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:239)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:240)
zu155D5LC-3 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:241)	QSISSY (SEQ ID NO:242)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:243)	YAS (SEQ ID NO:244)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:245)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:246)
zu155D5LC-4 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:247)	QSISSY (SEQ ID NO:248)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:249)	YAS (SEQ ID NO:250)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:251)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:252)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
zu155D5LC-5 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:253)	QSISSY (SEQ ID NO:254)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:255)	YAS (SEQ ID NO:256)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:257)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:258)
zu155D5LC-6 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:259)	QSISSY (SEQ ID NO:260)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:261)	YAS (SEQ ID NO:262)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:263)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:264)
zu155D5LC-7 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGAGTATTTCCAG CTAC (SEQ ID NO:265)	QSISSY (SEQ ID NO:266)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:267)	YAS (SEQ ID NO:268)	CTGGGGGTGTACGGT TATTCTTTCGACGAT GGCATCGCA (SEQ ID NO:269)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:270)
zu155D5LC-huVK1-39 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGTCCATCTCCTC CTAC (SEQ ID NO:271)	QSISSY (SEQ ID NO:272)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:273)	YAS (SEQ ID NO:274)	CTGGGGGTGTATGGT TACTCGTTCGACGAT GGAATCGCA (SEQ ID NO:275)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:276)
zu155D5LC-huVK2-40	CAGAGCATCTCCTC ATAC	QSISSY (SEQ ID NO:278)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:279)	YAS (SEQ ID NO:280)	CTGGGAGTCTACGGG TACTCCTTCGATGAC	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:282)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
(Vk người-kappa người) (CA9 người)	(SEQ ID NO:277)				GGCATTGCA (SEQ ID NO:281)	
zu155D5LC-huVK3-11 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGTCGATCTCCTC TTAC (SEQ ID NO:283)	QSISSY (SEQ ID NO:284)	TACGCGTCG (SEQ ID NO:285)	YAS (SEQ ID NO:286)	CTGGGGGTGTACGGC TACTCCTTCGATGAC GGAATCGCC (SEQ ID NO:287)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:288)
zu155D5LC-huVK4-1 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGTCCATCTCCTC ATAC (SEQ ID NO:289)	QSISSY (SEQ ID NO:290)	TACGCTTCC (SEQ ID NO:291)	YAS (SEQ ID NO:292)	TTGGGTGTCTACGGA TACTCCTTCGACGAC GGGATCGCA (SEQ ID NO:293)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:294)
zu155D5LC-huVK6-21 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGTCAATTTCCTC GTAC (SEQ ID NO:295)	QSISSY (SEQ ID NO:296)	TACGCATCC (SEQ ID NO:297)	YAS (SEQ ID NO:298)	CTGGGGGTGTACGGG TACTCATTTGACGAT GGCATCGCC (SEQ ID NO:299)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:300)
zu155D5LC-huVK6D-41 (Vk người-kappa người)	CAGTCCATTTCGTC CTAC (SEQ ID NO:301)	QSISSY (SEQ ID NO:302)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:303)	YAS (SEQ ID NO:304)	CTGGGCGTGTACGGT TACTCGTTTGATGAC GGCATCGCG (SEQ ID NO:305)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:306)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
(CA9 người)						
zu155D5LC-huVK7-3-G1u81 (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGTCCATTTCGAG CTAC (SEQ ID NO:307)	QSISSY (SEQ ID NO:308)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:309)	YAS (SEQ ID NO:310)	CTGGGGGTGTACGGA TACTCATTCGACGAC GGGATCGCC (SEQ ID NO:311)	LGVYGYSFDDGIA (SEQ ID NO:312)
xi1-55-2LC (Vk thỏ-kappa người) (TEM1 người)	CAGAGCATTAATAC CTAC (SEQ ID NO:313)	QSINTY (SEQ ID NO:314)	AGGGCATCC (SEQ ID NO:315)	RAS (SEQ ID NO:316)	CAACAGAGTGTTCGT GTTATTGATGTTGAT AATACT (SEQ ID NO:317)	QQSVRVIDVDNT (SEQ ID NO:318)
xi1E4LC (Vk thỏ-kappa người) (CA9 người)	CAGACCATTGGTGG TAGCGAC (SEQ ID NO:319)	QTIGGSD (SEQ ID NO:320)	TATGCAACC (SEQ ID NO:321)	YAT (SEQ ID NO:322)	CTAGGTGGTTATGCT GCTGCTTCTTACAGA ACTGCT (SEQ ID NO:323)	LGGYAAASYRTA (SEQ ID NO:324)
zu1E4LC-CXXF	CAGACCATTGGCGG GAGCGAC (SEQ ID NO:325)	QTIGGSD (SEQ ID NO:326)	TATGCTACA (SEQ ID NO:327)	YAT (SEQ ID NO:328)	CTGGGGGGCTATGCC GCCGCAAGCTACCGC ACCGCC	LGGYAAASYRTA (SEQ ID NO:330)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
(Vk người-kappa người) (CA9 người)					(SEQ ID NO:329)	
zu1E4LC-CXXA (Vk người-kappa người) (CA9 người)	CAGACCATTGGCGG GAGCGAC (SEQ ID NO:331)	QTIGGSD (SEQ ID NO:332)	TATGCTACA (SEQ ID NO:333)	YAT (SEQ ID NO:334)	CTGGGGGGCTATGCC GCCGCAAGCTACCGC ACCGCC (SEQ ID NO:335)	LGGYAAASYRTA (SEQ ID NO:336)
xi33011LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	CAGAGCATTAGTAG TGTC (SEQ ID NO:337)	QSISSV (SEQ ID NO:338)	CTGGCATCC (SEQ ID NO:339)	LAS (SEQ ID NO:340)	CAAACCAATTATGGT ACTAGTAGTAGTAAT TATGGTTTTGCT (SEQ ID NO:341)	QTNYGTSSSNYGFA (SEQ ID NO:342)
zu33011LC-CXXF (Vk người-kappa người) (MSLN người)	CAGTCAATTAGCAG CGTG (SEQ ID NO:343)	QSISSV (SEQ ID NO:344)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:345)	LAS (SEQ ID NO:346)	CAAACCAACTACGGA ACCTCCAGCTCCAAC TACGGCTTTGCC (SEQ ID NO:347)	QTNYGTSSSNYGFA (SEQ ID NO:348)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
zu33O11LC-CXXA (Vk người-kappa người) (MSLN người)	CAGTCAATTAGCAG CGTG (SEQ ID NO:349)	QSISSV (SEQ ID NO:350)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:351)	LAS (SEQ ID NO:352)	CAAACCAACTACGGA ACCTCCAGCTCCAAC TACGGCTTTGCC (SEQ ID NO:353)	QTNYGTSSSNYGFA (SEQ ID NO:354)
zu33O11LC-CXXI (Vk người-kappa người) (MSLN người)	CAGTCAATTAGCAG CGTG (SEQ ID NO:355)	QSISSV (SEQ ID NO:356)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:357)	LAS (SEQ ID NO:358)	CAAACCAACTACGGA ACCTCCAGCTCCAAC TACGGCTTTGCC (SEQ ID NO:359)	QTNYGTSSSNYGFA (SEQ ID NO:360)
xi324O5LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	CAGAGCATTTACAG TTAT (SEQ ID NO:361)	QSIYSY (SEQ ID NO:362)	TCTGCATCC (SEQ ID NO:363)	SAS (SEQ ID NO:364)	CAAACCTATTATGAT ATTGTTACTAGTACT (SEQ ID NO:365)	QTYYDIVTST (SEQ ID NO:366)
xi178F16LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN	CAGAGCATTTACAG TTAT (SEQ ID NO:367)	QSIYSY (SEQ ID NO:368)	TCTGCATCC (SEQ ID NO:369)	SAS (SEQ ID NO:370)	CAAACCTATTATGAT ATTGTTACTAGTACT (SEQ ID NO:371)	QTYYDIVTST (SEQ ID NO:372)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
người)						
xi237N18LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	CAGAACATTTACAG CAAT (SEQ ID NO:373)	QNIYSN (SEQ ID NO:374)	GATGCATCC (SEQ ID NO:375)	DAS (SEQ ID NO:376)	CAAAGTATTAGTAGT GTTGACAATAATGTT (SEQ ID NO:377)	QSISSVDNNV (SEQ ID NO:378)
xi383I18LC (Vk thỏ-kappa người) (MSLN người)	CAGAACATTAAGAG CTAC (SEQ ID NO:379)	QNIKSY (SEQ ID NO:380)	GAAGCATCC (SEQ ID NO:381)	EAS (SEQ ID NO:382)	CAAAGCTATTATGCT GCTAGTAGTAATGCT (SEQ ID NO:383)	QSYYAASSNA (SEQ ID NO:384)
xi166B3LC (Vk thỏ-kappa người) (CA9 người)	CAGAGCATTAGTAA CTAC (SEQ ID NO:385)	QSISNY (SEQ ID NO:386)	GCTGCATCC (SEQ ID NO:387)	AAS (SEQ ID NO:388)	CTAGGAGTTTATAGT ATTAGTACTGATGAT GGAGCTGCT (SEQ ID NO:389)	LGVYSISTDDGAA (SEQ ID NO:390)
zu166B3LC-CXXF (Vk người-IgG1 người) (CA9 người)	CAGAGCATCAGCAA CTAC (SEQ ID NO:391)	QSISNY (SEQ ID NO:392)	GCCGCTTCT (SEQ ID NO:393)	AAS (SEQ ID NO:394)	CTGGGCGTCTATTCA ATCTCAACTGACGAC GGAGCCGCA (SEQ ID NO:395)	LGVYSISTDDGAA (SEQ ID NO:396)

Tên dòng vô tính (Isotyp-Loài) (kháng nguyên)	Trình tự ADN CDR1	Trình tự axit amin CDR1	Trình tự ADN CDR2	Trình tự axit amin CDR2	Trình tự ADN CDR3	Trình tự axit amin CDR3
zu166B3LC-CXXA (Vk người-IgG1 người) (CA9 người)	CAGAGCATCAGCAA CTAC (SEQ ID NO:397)	QSISNY (SEQ ID NO:398)	GCCGCTTCT (SEQ ID NO:399)	AAS (SEQ ID NO:400)	CTGGGCGTCTATTCA ATCTCAACTGACGAC GGAGCCGCA (SEQ ID NO:401)	LGVYSISTDDGAA (SEQ ID NO:402)

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể tiến hành nhiều thay đổi và cải biến với các phương án được ưu tiên của sáng chế và các thay đổi và cải biến này có thể được thực hiện mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế. Do đó, dự định rằng phần yêu cầu bảo hộ kèm theo sẽ bao gồm tất cả các phương án tương đương như vậy trong phạm vi của sáng chế.

Tham chiếu chéo đến các đơn liên quan

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn tạm thời nộp ở Mỹ số 62/182020, nộp ngày 19.06.2015, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Danh mục trình tự

Đơn này chứa Danh mục trình tự đã được nộp đơn trực tuyến theo định dạng mã ASCII và tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó. Bản sao ASCII, được tạo ra ngày 16.06.2016, có tên là 104018.000953_SL.txt và kích thước 379.441 byte.

Các phương án

Phần liệt kê các phương án sau đây được dự định để bổ sung, mà không phải thay thế hoặc thế chỗ, cho phần mô tả trước đó.

Phương án 1. Phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, phương pháp này bao gồm các bước:

khử gắn mũ xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thu được từ thỏ, trong đó globulin miễn dịch này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Phương án 2. Phương pháp theo phương án 1, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ là vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa.

Phương án 3. Phương pháp theo phương án 1 hoặc 2, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ thu được từ *Oryctolagus cuniculus.*

Phương án 4. Phương pháp theo phương án 1 hoặc 2, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ là vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa của người thuộc họ IGKV-1.

Phương án 5. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó bước khử gắn mũ bao gồm bước ủ globulin miễn dịch với chất đệm khử, sau đó ủ globulin miễn dịch với chất đệm oxy hóa.

Phương án 6. Phương pháp theo phương án 5, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cố định globulin miễn dịch trên nền trước khi ủ với chất đệm khử và rửa giải globulin miễn dịch ra khỏi nền này sau khi ủ với chất đệm oxy hóa.

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 6, trong đó nền chứa protein A.

Phương án 8. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó nhóm phản ứng thiol là maleimit hoặc haloaxetyl.

Phương án 9. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó nhóm phản ứng thiol được liên kết với nhóm liên kết.

Phương án 10. Phương pháp theo phương án 9, trong đó nhóm liên kết là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án 10, trong đó nhóm liên kết là nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal hoặc nhóm liên kết gốc ketal.

Phương án 12. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó hợp chất phản ứng thiol được liên kết với tác nhân chức năng.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án 12, trong đó tác nhân chức năng bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó hợp chất phản ứng thiol được gắn kết với hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hợp chất phản ứng thiol thứ hai này được gắn kết với globulin miễn dịch thứ hai có vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("$Cys80^2$"), trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai được gắn kết với gốc $Cys80^2$.

Phương án 15. Phương pháp theo phương án 14, trong đó hợp chất phản ứng thiol được gắn kết với hợp chất phản ứng thiol thứ hai bằng hóa học Click.

Phương án 16. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó gốc Cys80 không được ghép cặp.

Phương án 17. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch được khảm.

Phương án 18. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước khảm globulin miễn dịch trước khi khử gắn mũ.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó globulin miễn dịch là globulin miễn dịch được làm tương thích với người.

Phương án 20. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm cho globulin miễn dịch tương thích với người.

Phương án 21. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án 21, trong đó gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys là gốc phân cực hoặc gốc kỵ nước.

Phương án 23. Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, phương pháp này bao gồm bước ủ globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất với globulin miễn dịch liên hợp thứ hai để tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, trong đó:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80^1") trong đó gốc Cys80^1 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất; và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80^2") trong đó gốc Cys80^2 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Phương án 24. Phương pháp theo phương án 23, trong đó các gốc Cys80^1, Cys80^2, hoặc cả hai gốc này, không được ghép cặp.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 23 hoặc 24, trong đó trước bước ủ, phương pháp này còn bao gồm các bước:

khử gắn mũ $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai gốc này; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, hoặc cả hai, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 25, trong đó bước khử gắn mũ bao gồm ủ globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoạc cả hai, với chất đệm khử, sau đó ủ globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, với chất đệm oxy hóa.

Phương án 27. Phương pháp theo phương án 26, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cố định globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai trên nền trước khi ủ với chất đệm khử và rửa giải globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai ra khỏi nền này sau khi ủ với chất đệm oxy hóa.

Phương án 28. Phương pháp theo phương án 27, trong đó nền chứa protein A.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, được khảm.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28, trong đó trước khi khử gắn mũ, phương pháp này còn bao gồm bước khảm globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả

hai, được làm tương thích với người.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm cho globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, tương thích với người.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 32, trong đó nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai, là maleimit hoặc haloaxetyl.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 33, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất được liên kết với nhóm liên kết thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai được liên kết với nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 34, trong đó nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được.

Phương án 36. Phương pháp theo phương án 35, trong đó nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal hoặc nhóm liên kết gốc ketal.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 36, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai còn chứa tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 38. Phương pháp theo phương án 37, trong đó tác nhân chức năng thứ nhất, tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết hóa học.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án 38, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất là maleimido-PEG4-azit hoặc maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn.

Phương án 40. Phương pháp theo phương án 38 hoặc 39, trong đó hợp chất phản ứng

thiol thứ hai là maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn hoặc maleimido-PEG4-azit.

Phương án 41. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 40, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai được liên hợp với nhau bằng hóa học Click.

Phương án 42. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 41, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất là Fab thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai là Fab thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 43. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 42, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, hoặc cả hai.

Phương án 44. Phương pháp theo phương án 43, trong đó gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys là gốc phân cực hoặc gốc kỵ nước.

Phương án 45. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 44, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc cả hai, thu được từ *Oryctolagus cuniculus.*

Phương án 46. Phân tử gắn kết kháng nguyên được tạo ra theo phương pháp của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 45.

Phương án 47. Globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80") và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83.

Phương án 48. Globulin miễn dịch theo phương án 47, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ là vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa.

Phương án 49. Globulin miễn dịch theo phương án 47 hoặc 48, trong đó vùng biến đổi

chuỗi nhẹ thu được từ *Oryctolagus cuniculus.*

Phương án 50. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 49, trong đó axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys là axit amin phân cực hoặc kỵ nước.

Phương án 51. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 50, trong đó gốc Cys80 không được ghép cặp.

Phương án 52. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 51, trong đó gốc Cys80 được khử gắn mũ.

Phương án 53. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 52, trong đó globulin miễn dịch này được khảm.

Phương án 54. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 53, trong đó globulin miễn dịch được làm tương thích với người.

Phương án 55. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 54, trong đó globulin miễn dịch này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với CA9 của người.

Phương án 56. Globulin miễn dịch theo phương án 55, bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 141 của xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 144 của của zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID

NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 138 của xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của của xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 140 của zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 130 của zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

Phương án 57. Globulin miễn dịch theo phương án 56, bao gồm:

a. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi155D5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:146, 148, và 150, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi155D5LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:224, 226, và 228;

b. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu155D5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:152, 154, và 156, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:254, 256, và 258, zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:260, 262, và 264, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 290, 292,

và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 308, 310, và 312;

c. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi1E4HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:164, 166, và 168, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi1E4LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:320, 322, và 324;
d. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu1E4HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:170, 172, và 174, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:332, 334, và 336;
e. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi166B3HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:212, 214, và 216, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi166B3LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc
f. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu166B3HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:218, 220, và 222, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:398, 400, và 402.

Phương án 58. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 46 đến 54, trong đó globulin miễn dịch này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với TEM1 của người.

Phương án 59. Globulin miễn dịch theo phương án 58 bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 139 của xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 129 của xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108).

Phương án 60. Globulin miễn dịch theo phương án 59, bao gồm:

CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:158, 160, và 162, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:314, 316, và 318.

Phương án 61. Globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 46 đến 54, trong đó globulin miễn dịch này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin của người.

Phương án 62. Globulin miễn dịch theo phương án 61, bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 142 của xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
b. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 145 của zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 131 của zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
c. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
d. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
e. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 132 của xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc
f. vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 137 của xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với các axit amin từ 20 đến 127 của xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Phương án 63. Globulin miễn dịch theo phương án 62, bao gồm:

a. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi33O11HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:176, 178, và 180, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi33O11LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:338, 340, và 342;
b. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu33O11HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:182, 184, và 186, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:350, 352, và 354, hoặc zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:356, 358, và 360;
c. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi324O5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:188, 190, và 192, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi324O5LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:362, 364, và 366;
d. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi178F16HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:194, 196, và 198, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi178F16LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:368, 370, và 372;
e. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi237N18HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:200, 202, và 204, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi237N18LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc
f. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi383I18HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:206, 208, và 210, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi383I18LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:380, 382, và 384.

Phương án 64. Globulin miễn dịch liên hợp bao gồm:

globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 46 đến 63, trong đó gốc xystein ở vị trí 80 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

Phương án 65. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 64, trong đó nhóm phản ứng thiol là maleimit hoặc haloaxetyl.

Phương án 66. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 64 hoặc 65, trong đó nhóm phản ứng thiol được liên kết với nhóm liên kết.

Phương án 67. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 66, trong đó nhóm liên kết là nhóm liên kết không thể cắt được hoặc nhóm liên kết có thể cắt được.

Phương án 68. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 67, trong đó nhóm liên kết là nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal hoặc nhóm liên kết gốc ketal.

Phương án 69. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 68, trong đó hợp chất phản ứng thiol còn chứa tác nhân chức năng.

Phương án 70. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 69, trong đó tác nhân chức năng bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

Phương án 71. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án 70, trong đó tác nhân chức năng là auristatin F.

Phương án 72. Globulin miễn dịch liên hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 69 đến 71, trong đó globulin miễn dịch liên hợp này có tỷ lệ của globulin miễn dịch:tác nhân chức năng bằng 2:1.

Phương án 73. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng có tác dụng làm thuốc của globulin miễn dịch mesothelin liên hợp, trong đó globulin miễn dịch mesothelin liên hợp này bao gồm:

globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 61 đến 63, và

hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng.

Phương án 74. Phương pháp theo phương án 73, trong đó tác nhân chức năng là auristatin F.

Phương án 75. Phương pháp theo phương án 73 hoặc 74, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện mesothelin.

Phương án 76. Phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$"), trong đó gốc $Cys80^1$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất, và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

Phương án 77. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 76, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, hoặc cả hai, thu được từ *Oryctolagus cuniculus.*

Phương án 78. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 76 hoặc 77, trong đó gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai, không được ghép cặp.

Phương án 79. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 78, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, được khảm.

Phương án 80. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 78, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, được làm tương thích với người.

Phương án 81. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 80, trong đó axit amin ở vị trí 83 của globulin miễn dịch thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, là gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys.

Phương án 82. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 81, trong đó gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys là gốc phân cực hoặc kỵ nước.

Phương án 83. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 82, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất và globulin miễn dịch thứ hai gắn kết với các kháng nguyên khác nhau.

Phương án 84. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 83, trong đó nhóm phản ứng thiol thứ nhất, nhóm phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai, là maleimit hoặc haloaxetyl.

Phương án 85. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 84, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất còn chứa nhóm liên kết thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai còn chứa nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 86. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 85, trong đó nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết có thể cắt được hoặc nhóm liên kết không thể cắt được.

Phương án 87. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 86, trong đó nhóm liên kết thứ nhất, nhóm liên kết thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết chứa disulfua, nhóm liên kết gốc axetal hoặc nhóm liên kết gốc ketal.

Phương án 88. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 87, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai còn chứa tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai.

Phương án 89. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án 88, trong đó tác nhân chức năng thứ nhất, tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai, là nhóm liên kết hóa học.

Phương án 90. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các

phương án từ 76 đến 89, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hoặc cả hai, là maleimido-PEG4-azit hoặc maleimido-PEG4-dibenzoxyclooctyn.

Phương án 91. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 90, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất khác với hợp chất phản ứng thiol thứ hai.

Phương án 92. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 91, trong đó globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai là Fab.

Phương án 93. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ để sử dụng trong globulin miễn dịch liên hợp, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") và gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí axit amin 83, trong đó gốc Cys80 không được ghép cặp.

Phương án 94. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ theo phương án 93, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có motif Cys80-Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3, trong đó Xaa_3 là axit amin bất kỳ khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys.

Phương án 95. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ theo phương án 93 hoặc 94, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ này thu được từ *Oryctolagus cuniculus*.

Phương án 96. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 93 đến 95, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ này được khảm.

Phương án 97. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 93 đến 95, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ này được làm tương thích với người.

Phương án 98. Phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 47 đến 63.

Phương án 99. Tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic theo phương án 98.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tạo ra globulin miễn dịch liên hợp, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

khử gắn mũ xystein ở vị trí axit amin 80 ("Cys80") trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thu được từ thỏ, Cys80 này là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia, trong đó globulin miễn dịch này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol với gốc Cys80, trong đó hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước khử gắn mũ bao gồm bước ủ globulin miễn dịch với chất đệm khử, sau đó ủ globulin miễn dịch này với chất đệm oxy hóa.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cố định globulin miễn dịch trên chất nền trước khi ủ với chất đệm khử và rửa giải globulin miễn dịch ra khỏi chất nền này sau khi ủ với chất đệm oxy hóa.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

(a) hợp chất phản ứng thiol được liên kết với tác nhân chức năng, trong đó tác nhân chức năng này bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất và/hoặc

(b) hợp chất phản ứng thiol được gắn kết với hợp chất phản ứng thiol thứ hai, hợp chất phản ứng thiol thứ hai này được gắn kết với globulin miễn dịch thứ hai có vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí axit amin 80 ("$Cys80^2$"), $Cys80^2$ này là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai được gắn kết với gốc $Cys80^2$, và/hoặc

(c) gốc Cys80 không được ghép cặp và/hoặc

(d) phương pháp này còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, vị trí 83 là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia.

5. Phương pháp tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, trong đó phương pháp này bao gồm bước ủ globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất với globulin miễn dịch liên hợp thứ hai để tạo ra phân tử gắn kết kháng nguyên, trong đó:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$") trong đó gốc $Cys80^1$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất; và trong đó globulin miễn dịch này thu được từ thỏ và $Cys80^1$ là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia; và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai, và trong đó globulin miễn dịch này thu được từ thỏ và $Cys80^2$ là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó

(a) gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai, không được ghép cặp và/hoặc

(b) trước bước ủ, phương pháp này còn bao gồm các bước:

khử gắn mũ $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai; và

liên hợp hợp chất phản ứng thiol thứ nhất với gốc $Cys80^1$, hợp chất phản ứng thiol thứ hai với gốc $Cys80^2$, hoặc cả hai, trong đó hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và hợp chất phản ứng thiol thứ hai

chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 5 hoặc 6, trong đó

(a) hợp chất phản ứng thiol thứ nhất còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai còn chứa tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai, và/hoặc

(b) globulin miễn dịch thứ nhất là Fab thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai là Fab thứ hai, hoặc cả hai, và/hoặc

(c) phương pháp này còn bao gồm bước thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, thay thế axit amin ở vị trí 83 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai bằng gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, hoặc cả hai.

8. Phân tử gắn kết kháng nguyên được tạo ra theo phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7.

9. Globulin miễn dịch thu được từ thỏ chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ này có gốc xystein ở vị trí 80 ("Cys80"), trong đó Cys80 không được ghép cặp, và axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys ở vị trí 83, và trong đó Cys80 và vị trí 83 là theo hệ thống đánh số Kabat và Chothia.

10. Globulin miễn dịch theo điểm 9, trong đó gốc Cys80 được khử gắn mũ.

11. Globulin miễn dịch theo điểm 9 hoặc 10, trong đó

(A) globulin miễn dịch này gắn kết đặc hiệu miễn dịch với CA9 người và bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 141 của xi155D5HC (SEQ ID NO:52) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130

của xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 144 của zu155D5HC (SEQ ID NO:54) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130 của zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 138 của xi1E4HC (SEQ ID NO:58) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130 của xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 140 của zu1E4HC (SEQ ID NO:60) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130 của zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 142 của xi166B3HC (SEQ ID NO:74) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130 của xi166B3LC (SEQ ID NO:132); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 145 của zu166B3HC (SEQ ID NO:76) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 130 của zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136) hoặc

(B) globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với CA9 người và bao gồm:

a. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi155D5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:146, 148, và 150, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi155D5LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:224, 226, và 228;

b. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu155D5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:152, 154, và 156, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu155D5LC-3 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:242, 244, và 246, zu155D5LC-4 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:248, 250, và 252, zu155D5LC-5 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:254, 256, và 258,

zu155D5LC-6 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:260, 262, và 264, zu155D5LC-7 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:266, 268, và 270, zu155D5LC-huVK2-40 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 278, 280, và 282, zu155D5LC-huVK4-1 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 290, 292, và 294, zu155D5LC-huVK6-21 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 296, 298, và 300, zu155D5LC-huVK6D-41 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 302, 304, và 306; hoặc zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 như được nêu lần lượt là SEQ ID NO 308, 310, và 312;

c. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi1E4HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:164, 166, và 168, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi1E4LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:320, 322, và 324;

d. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu1E4HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:170, 172, và 174, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu1E4LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:332, 334, và 336;

e. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi166B3HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:212, 214, và 216, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi166B3LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:386, 388, và 390; hoặc

f. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu166B3HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:218, 220, và 222, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu166B3LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:398, 400, và 402 hoặc

(C) globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với TEM1 người và bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 139 của xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 129 của xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108) hoặc

(D) globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với TEM1 người và bao gồm CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi1-55-2HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:158, 160, và 162, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi1-55-2LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:314, 316, và 318 hoặc

(E) globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin người và bao gồm:

a. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 142 của xi33O11HC (SEQ ID NO:62) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 131 của xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 145 của zu33O11HC (SEQ ID NO:64) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 131 của zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) hoặc zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 137 của xi324O5HC (SEQ ID NO:66) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 127 của xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 137 của xi178F16HC (SEQ ID NO:68) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 127 của xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 132 của xi237N18HC (SEQ ID NO:70) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 127 của xi237N18LC (SEQ ID NO:128); hoặc

f. vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin từ 20 đến 137 của xi383I18HC (SEQ ID NO:72) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin từ 20 đến 127 của xi383I18LC (SEQ ID NO:130) hoặc

(F) globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với mesothelin người và bao gồm:

a. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi33O11HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:176, 178, và 180, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi33O11LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:338, 340, và 342;

b. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của zu33O11HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:182, 184, và 186, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của zu33O11LC-CXXA như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:350, 352, và 354, hoặc

zu33O11LC-CXXI như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:356, 358, và 360;

c. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi324O5HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:188, 190, và 192, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi324O5LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:362, 364, và 366;

d. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi178F16HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:194, 196, và 198, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi178F16LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:368, 370, và 372;

e. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi237N18HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:200, 202, và 204, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi237N18LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:374, 376, và 378; hoặc

f. CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng của xi383I18HC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:206, 208, và 210, và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của xi383I18LC như được nêu lần lượt là SEQ ID NO:380, 382, và 384.

12. Globulin miễn dịch liên hợp bao gồm:

globulin miễn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, trong đó gốc xystein ở vị trí 80 được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol, hợp chất phản ứng thiol này chứa nhóm phản ứng thiol.

13. Globulin miễn dịch liên hợp theo điểm 12, trong đó hợp chất phản ứng thiol còn chứa tác nhân chức năng, trong đó tác nhân chức năng bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

14. Globulin miễn dịch mesothelin liên hợp để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, trong đó globulin miễn dịch mesothelin liên hợp này bao gồm:

globulin miễn dịch theo điểm 11(E) hoặc 11(F), và

hợp chất phản ứng thiol chứa nhóm phản ứng thiol, nhóm liên kết, và tác nhân chức năng, trong đó tác nhân chức năng này bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit

nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

15. Globulin miễn dịch mesothelin liên hợp theo điểm 14, trong đó tác nhân chức năng là auristatin F.

16. Phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm:

globulin miễn dịch liên hợp thứ nhất chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ nhất này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^1$"), trong đó gốc $Cys80^1$ được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ nhất chứa nhóm phản ứng thiol thứ nhất và trong đó globulin miễn dịch này thu được từ thỏ và $Cys80^1$ là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia, và

globulin miễn dịch liên hợp thứ hai chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi chuỗi nhẹ thứ hai này có gốc xystein ở vị trí 80 ("$Cys80^2$") trong đó gốc $Cys80^2$ này được liên hợp với hợp chất phản ứng thiol thứ hai chứa nhóm phản ứng thiol thứ hai, và trong đó globulin miễn dịch này thu được từ thỏ và $Cys80^2$ là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia.

17. Phân tử gắn kết kháng nguyên theo điểm 16, trong đó

(a) gốc $Cys80^1$, $Cys80^2$, hoặc cả hai, không được ghép cặp, và/hoặc

(b) axit amin ở vị trí 83 của globulin miễn dịch thứ nhất, axit amin ở vị trí 83 của globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai, là gốc axit amin khác với gốc Phe, Lys, hoặc Cys, trong đó vị trí 83 này là theo hệ thống đánh số Kabat hoặc Chothia, và/hoặc

(c) hợp chất phản ứng thiol thứ nhất còn chứa tác nhân chức năng thứ nhất, hợp chất phản ứng thiol thứ hai còn chứa tác nhân chức năng thứ hai, hoặc cả hai, trong đó tác nhân chức năng thứ nhất và thứ hai này bao gồm chất phát huỳnh quang, thuốc nhuộm huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, nhóm liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất, và/hoặc

(d) globulin miễn dịch thứ nhất, globulin miễn dịch thứ hai, hoặc cả hai là Fab.

18. Phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11.

19. Tế bào chủ chứa phân tử axit nucleic theo điểm 18.

A

rb-IGKV1S2*01 AQVLTQTESPVSAPVGGTVTINCQASQSVYDNNWLSWYQQKPGQPPKLLIYDASKLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGSYYSSGWY (SEQ ID NO:403)

hu-IGKV1-5*01 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS--WLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYS--- (SEQ ID NO:404)

Trinh tự liên ứng LTQS S LSA VG VTI C ASQSI WLAWYQQKPG PKLLIYDAS L SGVPSRFSGSGSGT FTLTIS LQ DD ATYYCQ S

B

rb-IGKC1*01 -DFVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFP-DVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNSHKEYTCKVTQG-TTSVVQSFNRGDC (SEQ ID NO:405)

hu-IGKC*01 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:406)

Trinh tự liên ứng APSV IFPPA DQL SGT SIVCL N FPP D V W VD QS S T Q S D TY LSSTLTLS Y HK Y C VT SS V SFNRGDC

FIG. 1

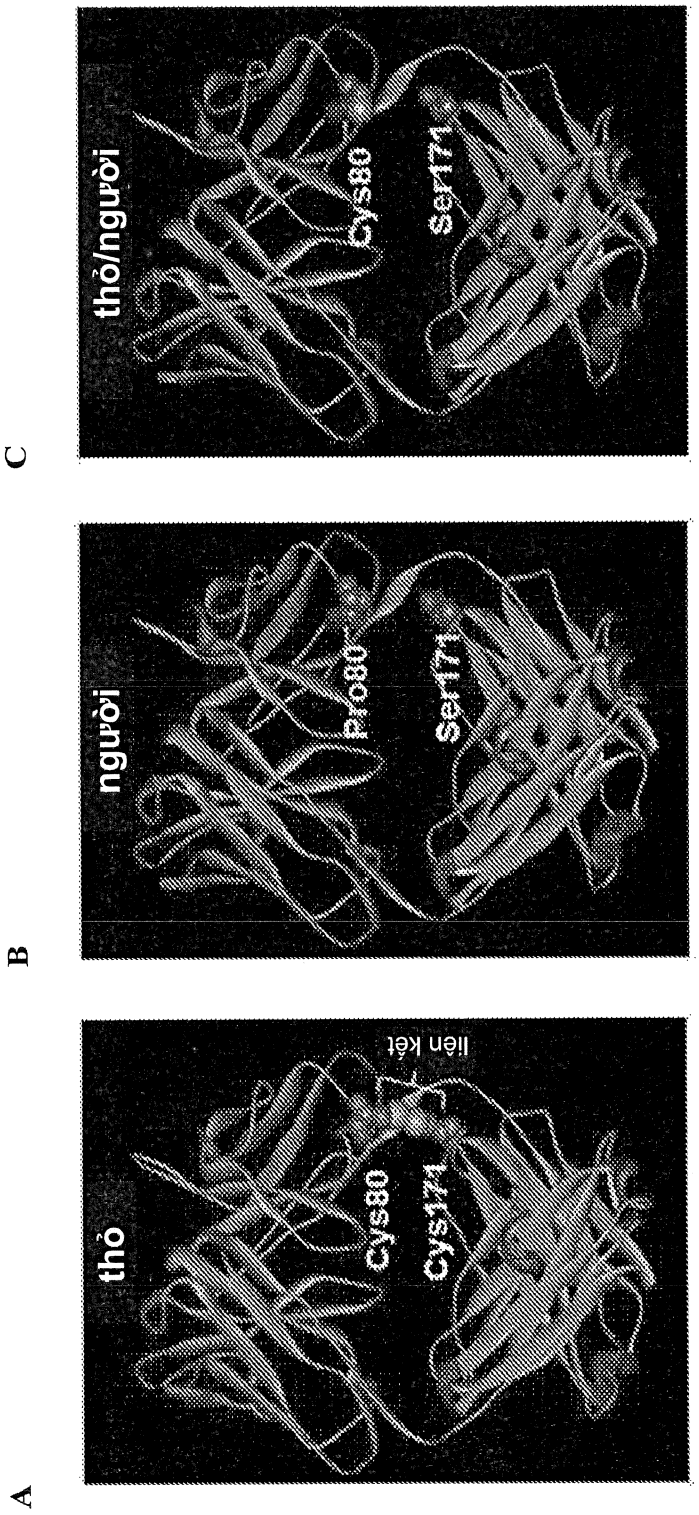
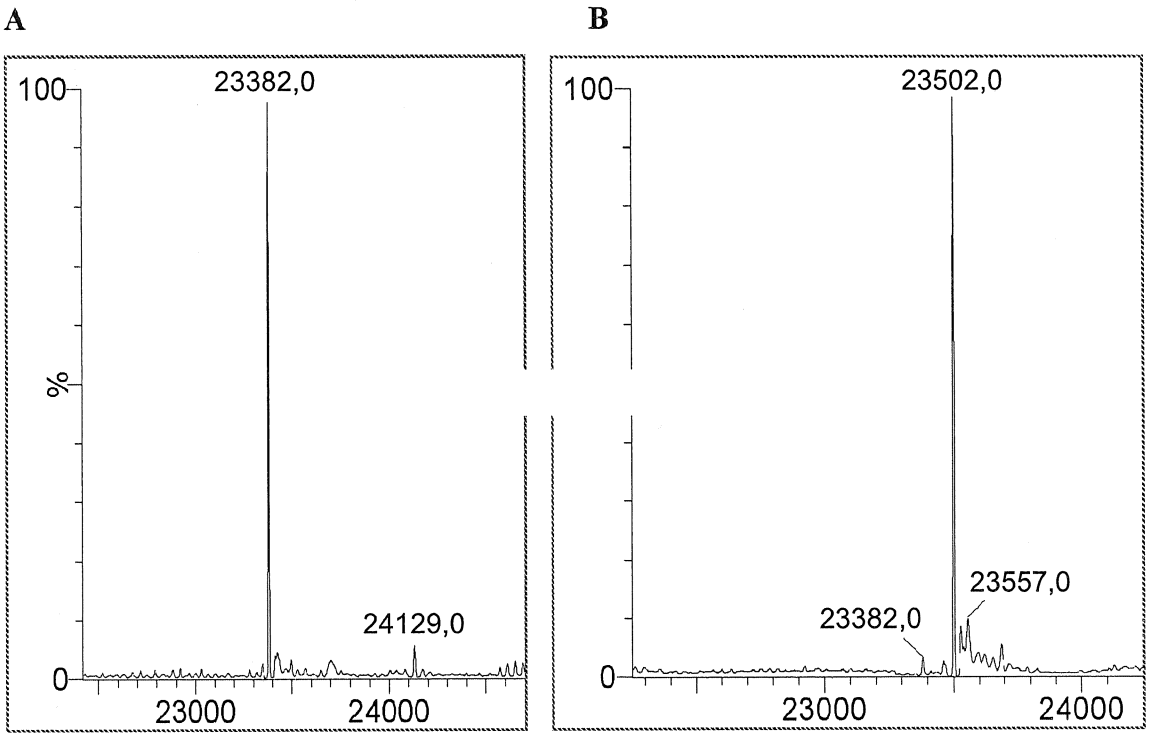

A
thỏ
Cys80
Cys171
liên kết
B
người
Pro80
Ser171
C
thỏ/người
Cys80
Ser171

FIG. 2

FIG. 3

```
           <---------FWR1--------> <------FWR2---> <--------------FWR3----↓------>
 IGKV1S1*01 ALVMTQTPSPVSAAVGGTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECDDAATYYC (SEQ ID NO:407)
 IGKV1S2*01 AQVLTQTESPVSAPVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:408)
 IGKV1S2*02 AQVLTQTESPVSAPVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:409)
 IGKV1S3*01 AQVLTQTPASVSAAVGGTVTINC WYQQKLGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:410)
 IGKV1S3*02 AQVMTQTPASVSAAVGGTVTIIC WYQQKLGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:411)
 IGKV1S4*01 AIDMTQTPASVEAAVGGTITINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:412)
 IGKV1S5*01 DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGKQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:413)
 IGKV1S6*01 DGVMTQTPAPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFNGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:414)
 IGKV1S7*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:415)
 IGKV1S8*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:416)
 IGKV1S9*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:417)
IGKV1S10*01 DVVMTQTPSSKSAAVGDTVTIKC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:418)
IGKV1S11*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:419)
IGKV1S12*01 DPVLTQTASPVSAAVGGTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:420)
IGKV1S13*01 ALVMTQTPSPVSAAVGSTVTISC WFQ*KPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGFGTQFTLTISGAQCDDAATYYC (SEQ ID NO:421;SEQ ID NO:422)
IGKV1S14*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:423)
IGKV1S15*01 AQGPTQTPSSVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:424)
IGKV1S16*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:425)
IGKV1S17*01 ALVMTQTPASVEAAVGGTVTIKC WYQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTEYTLTISGVQCADAATYYC (SEQ ID NO:426)
IGKV1S18*01 AAVMTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:427)
IGKV1S19*01 AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKC WYQQKPGQPPKLLIY GVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:428)
IGKV1S20*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:429)
IGKV1S21*01 YVMMTQTPSSVSEAVGGTVTIYC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFRGSGSGTQFTLTISGMKAEDVATYYC (SEQ ID NO:430)
IGKV1S22*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:431)
IGKV1S23*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:432)
IGKV1S24*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:433)
IGKV1S25*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:434)
IGKV1S26*01 DPMLTQTASPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:435)
IGKV1S27*01 YVMMTQTPSSVSEAVGGTVTIYC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:436)
IGKV1S28*01 DPMLTQTASPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:437)
IGKV1S29*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:438)
IGKV1S30*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:439)
IGKV1S31*01 DIVLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:440)
IGKV1S32*01 AVVLTQTASPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQRPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:441)
IGKV1S33*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:442)
IGKV1S34*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:443)
IGKV1S35*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFRGSGSGTQFTLTISGMKAEDVATYYC (SEQ ID NO:444)
IGKV1S36*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSRSGTEFTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:445)
IGKV1S37*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:446)
IGKV1S39*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:447)
IGKV1S40*01 DPVLTQTASPVSAAVGGTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:448)
IGKV1S41*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:449)
IGKV1S42*01 DPMLTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPPRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:450)
IGKV1S45*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQPGDAATYYC (SEQ ID NO:451)
IGKV1S44*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:452)
IGKV1S46*01 DPVLTQTASPVSAAVGGTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:453)
IGKV1S47*01 AIKMTQTPSSVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:454)
IGKV1S48*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:455)
IGKV1S49*01 DPVLTQTPSSACEPVGGTVTIKC WYQQKPGQSPKLLIY GVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC (SEQ ID NO:456)
IGKV1S50*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:457)
IGKV1S51*01 YVMMTQTPSSVSEAVGGTVTIYC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:458)
IGKV1S52*01 DPMLTQTASPVSAAVGGTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:459)
IGKV1S53*01 YVMMTQTPSSVSEAVGGTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:460)
IGKV1S54*01 DVVMTQTPSPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:461)
IGKV1S55*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:462)
IGKV1S56*01 DPVLTQTASPVSAAVGGTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:463)
IGKV1S57*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSWVSSSGSGTEFTLTISGVQPGDAATYYC (SEQ ID NO:464)
IGKV1S58*01 DVVMTQTPSPVSAAVGGTVTINC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:465)
IGKV1S59*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTISC WYQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:466)
IGKV1S60*01 DPVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:467)
IGKV1S61*01 ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:468)
IGKV1S62*01 DVVMTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:469)
IGKV1S63*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:470)
IGKV1S64*01 DPVLTQTASPVSAAVGGTVTISC WFQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:471)
IGKV1S65*01 YVMMTQTPSSVSEAVGGTVTIYC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFRGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:472)
IGKV1S66*01 DPMLTQTASPVSAAVGSTVTISC WFQQKPGQPRKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:473)
IGKV1S67*01 DVVMTQTPSSKSAAVGDTVTIKC WYQQKPGQPPKLLIY GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:474)
IGKV1S68*01 AAVLTQTPSPVSVAVGGTVTINC WFQQKPGQPPKLLIY GVSSRFKGSGSGTQFTLTINGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:475)
```

FIG. 4


A
100
23382,0
%
24129,0
0
23000
24000
B
100
23502,0
23557,0
23382,0
0
23000
24000

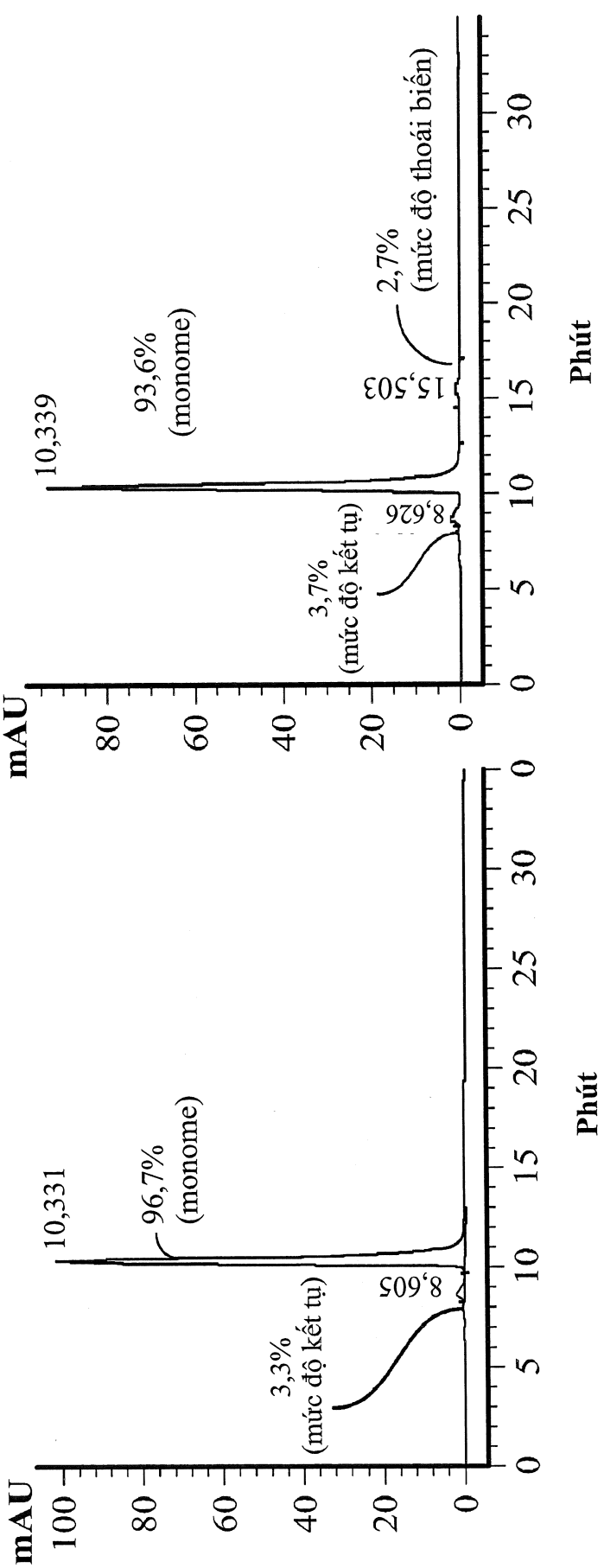

A
mAU
100
80
60
40
20
0
10,331
96,7%
(monome)
8,605
3,3%
(mức độ kết tụ)
0
5
10
15
20
25
30
Phút
B
mAU
80
60
40
20
0
10,339
93,6%
(monome)
15,503
2,7%
(mức độ thoái biến)
8,626
3,7%
(mức độ kết tụ)
0
5
10
15
20
25
30
Phút

FIG. 5

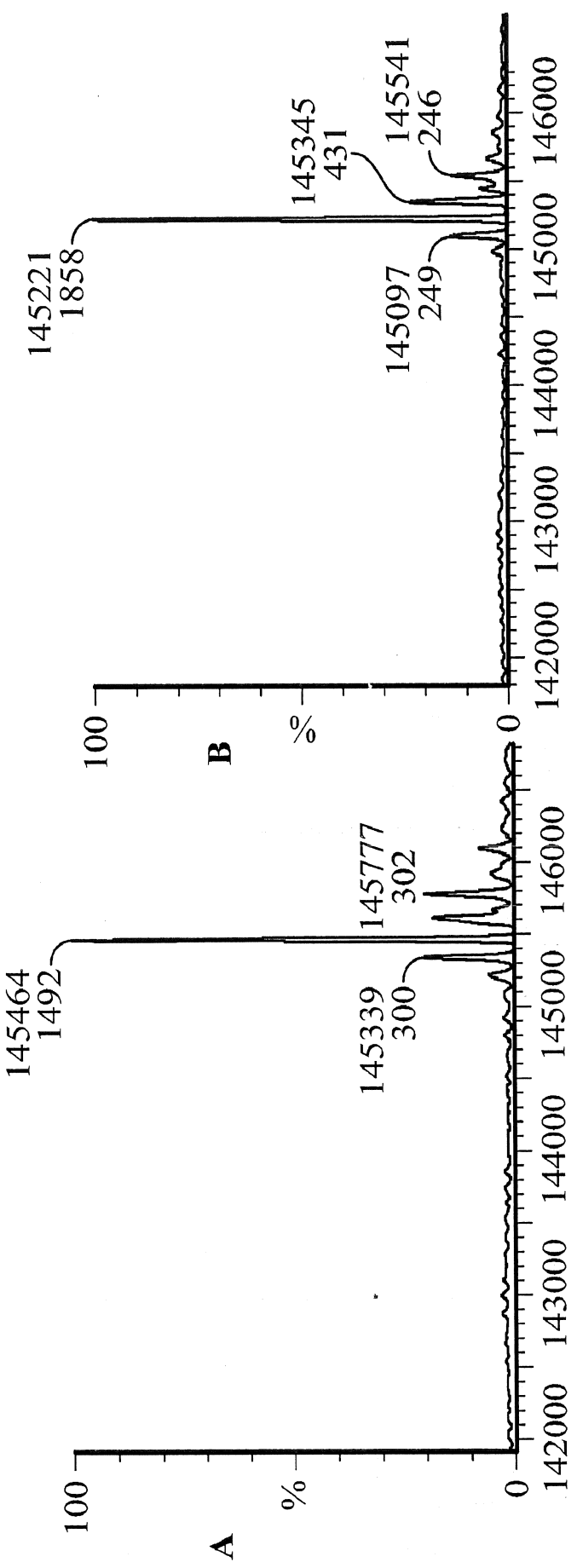

A
100
%
0
142000
143000
144000
145000
146000
145464
1492
145339
300
145777
302
B
100
%
0
142000
143000
144000
145000
146000
145221
1858
145097
249
145345
431
145541
246

FIG. 6

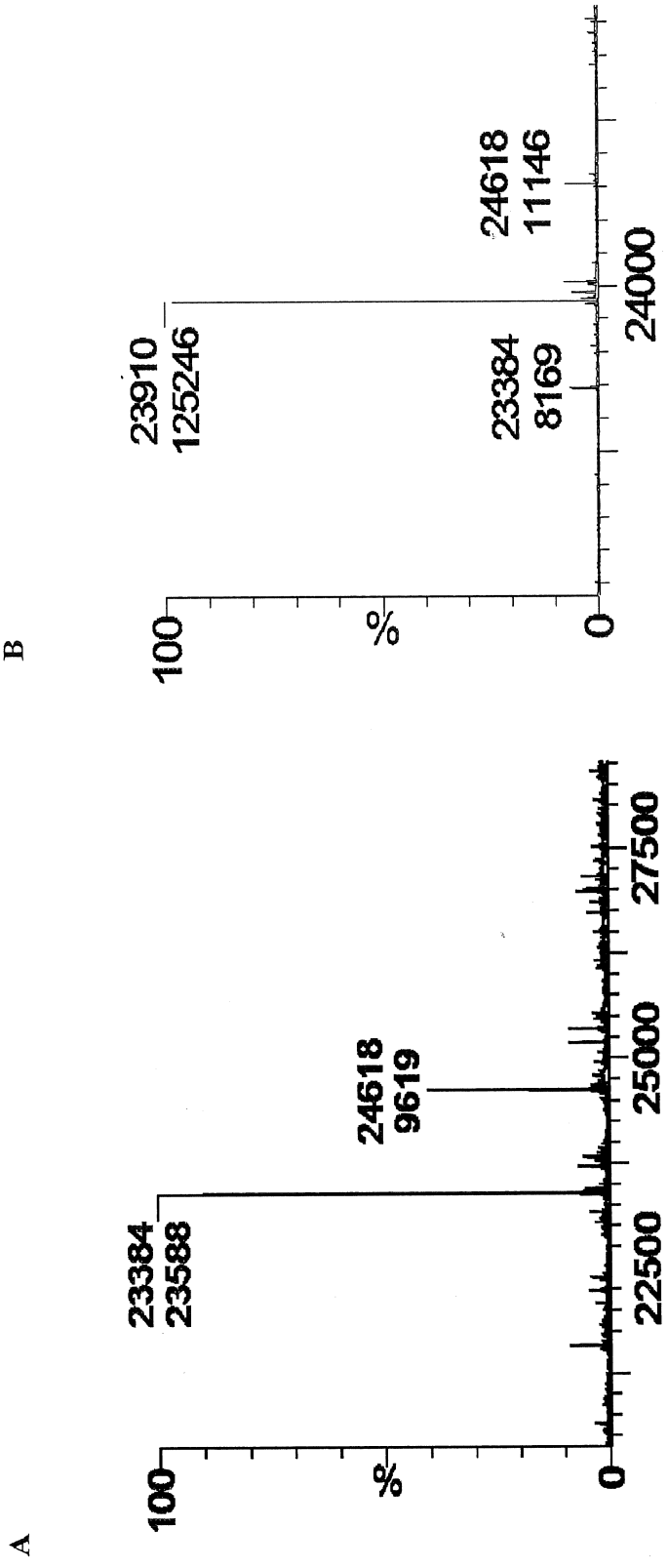
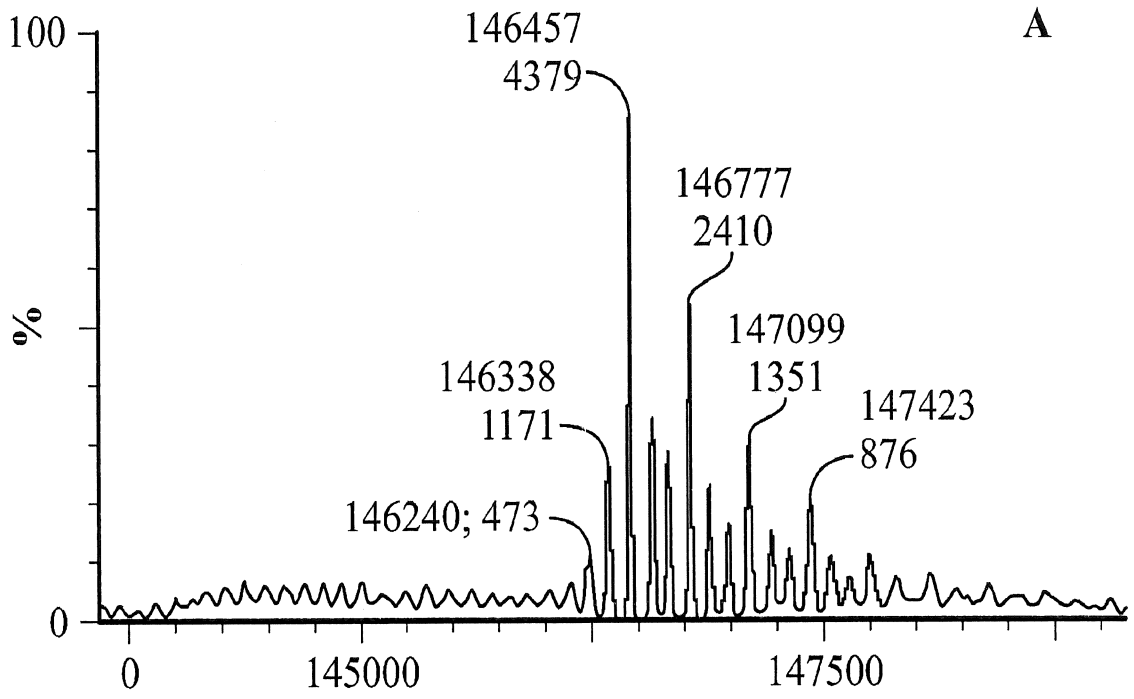

A
100
%
0
23384
23588
24618
9619
22500
25000
27500
B
100
%
0
23910
125246
23384
8169
24618
11146
24000

FIG. 7

```
1b5D5-VH    <-------------FWR1-------------> <CR1>  <----FWR2--->  <------CDR2------>  <----------------FWR3---------------->
            -QSVKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN  SYAMI  WVRQAPGEGLEYIG  FITT--GGTTYYASWAKG  RFTISR--TSTTVDLKLTRPTTEDTATYFCAR  (SEQ ID NO:476)
IGHV3-64*04 QVQLV....G..Q..GS.R.S.SA...TFS  ....H  ........K....VS  A.SSN--..S.....DSV..  .......DNSKN.LY.QMNSLRA....V.Y..  (SEQ ID NO:477)
IGHV3-49*04 -----....G..Q..RS.R.S..A...TFG  D...S  ........K...WV.  ..RSKAY....E..ASV..  .......DDSKSIAY.QMNSLK.....V.Y.T.  (SEQ ID NO:478)
IGHV3-64*01 -----....G..Q..GS.R.S.AA...TFS  ....H  ........K....VS  A.SSN--..S....NSV..  .......DNSKN.LY.QMGSLRA..M.V.Y...  (SEQ ID NO:479)

1b5D5-VL    <---------FWR1--------> <---CDR1--> <-----FWR2--->  <-CDR2>  <----------------FWR3------------>
            ELVMTQTPSSVSAAVGGTVTINC  QASQSISSYLA  WYQQKPGQPPKLLIY  YASTLAS  GVPSRFKGSGSGTEFTLTITGVQCDDAATYYC  LGVYGYS  (SEQ ID NO:480)
IGKV1-5*03  DIQ...S..TL..S..DR...T.  R........W..  ........KA.....  K..S.E.  .......S..............SSL..P..F.....  QQYNS..  (SEQ ID NO:481)
IGKV1-5*01  DIQ...S..TL..S..DR...T.  R........W..  ........KA.....  D..S.E.  .......S..............SSL..P..F.....  QQYNS..  (SEQ ID NO:482)
IGKV1-8*01  ---...S...F..ST.DR...T.  R...G.......  ........KA.....  A.....Q.  .......S.......D......SCL..SE.F.....  QQY.S.-  (SEQ ID NO:483)
```

FIG. 8


A
100
%
0
0
145000
147500
146457
4379
146777
2410
147099
1351
147423
876
146338
1171
146240; 473

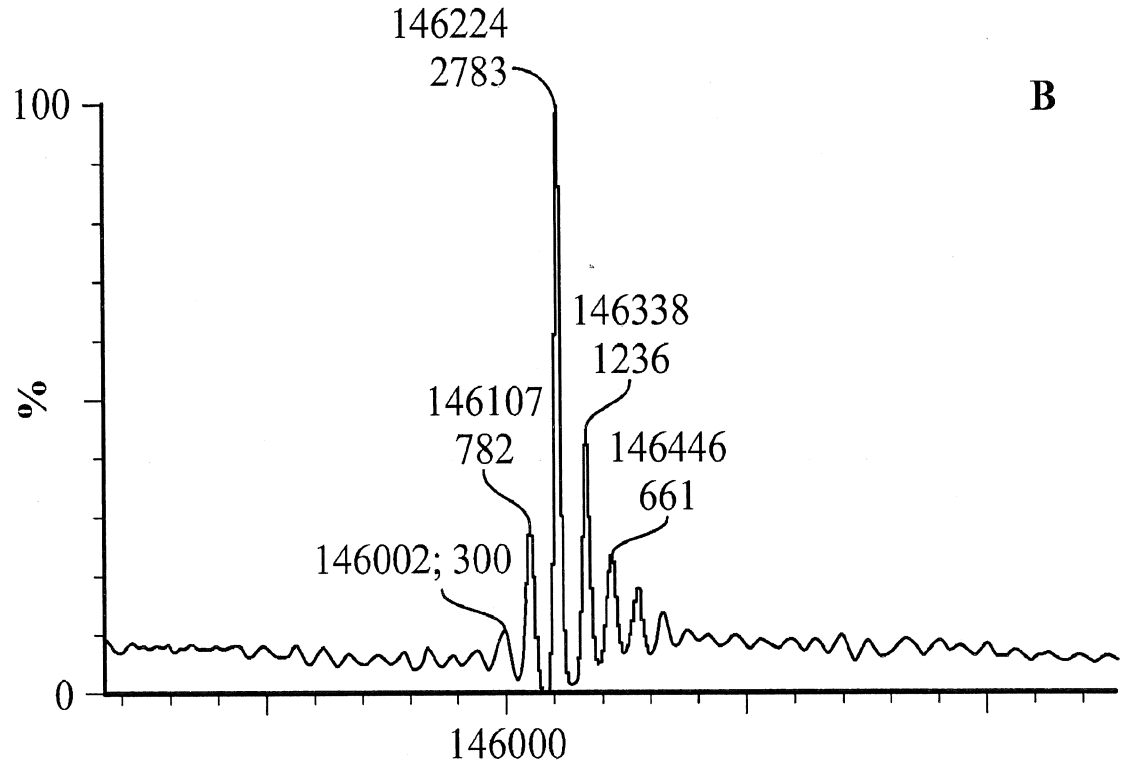

B
100
%
0
146000
146224
2783
146338
1236
146107
782
146446
661
146002; 300

FIG. 9

FIG. 10

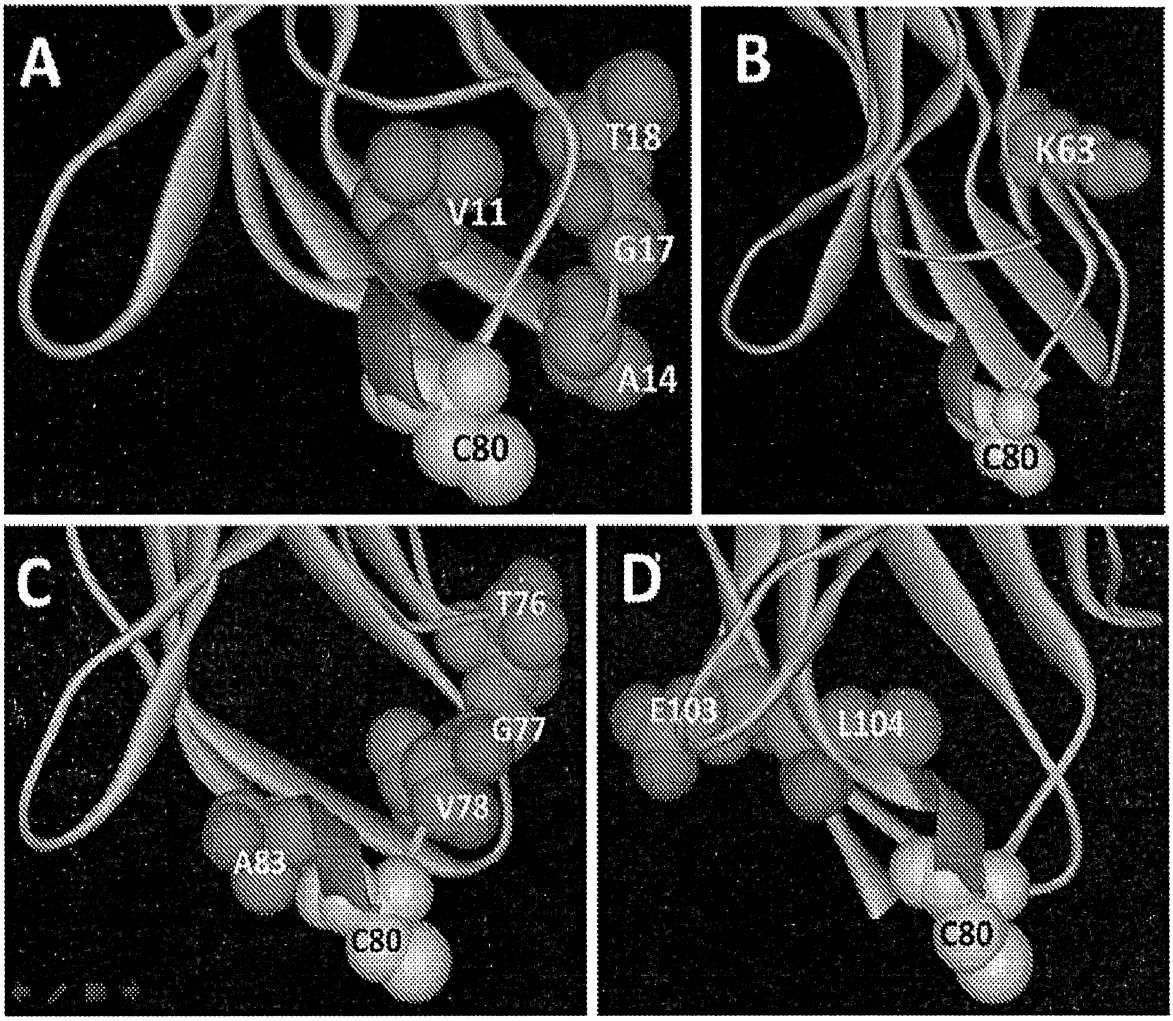
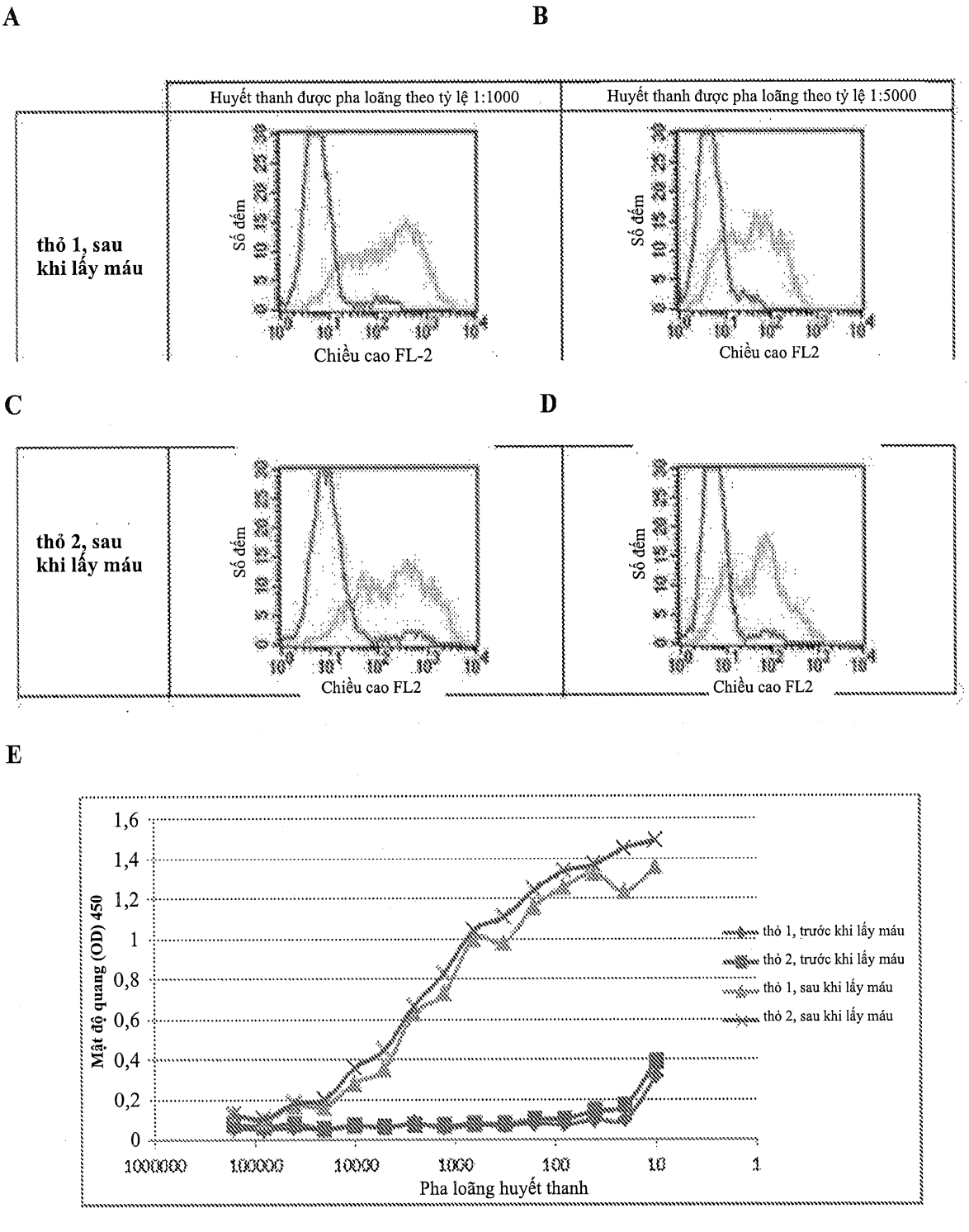

A
T18
V11
G17
A14
C80
B
K63
C80
C
T76
G77
V78
A83
C80
D
E103
L104
C80

FIG. 11

FIG. 12


A
B
Huyết thanh được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000
Huyết thanh được pha loãng theo tỷ lệ 1:5000
thỏ 1, sau khi lấy máu
Số đếm
Chiều cao FL-2
Chiều cao FL2
C
D
thỏ 2, sau khi lấy máu
Số đếm
Chiều cao FL2
Chiều cao FL2
E
Mật độ quang (OD) 450
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
Pha loãng huyết thanh
thỏ 1, trước khi lấy máu
thỏ 2, trước khi lấy máu
thỏ 1, sau khi lấy máu
thỏ 2, sau khi lấy máu

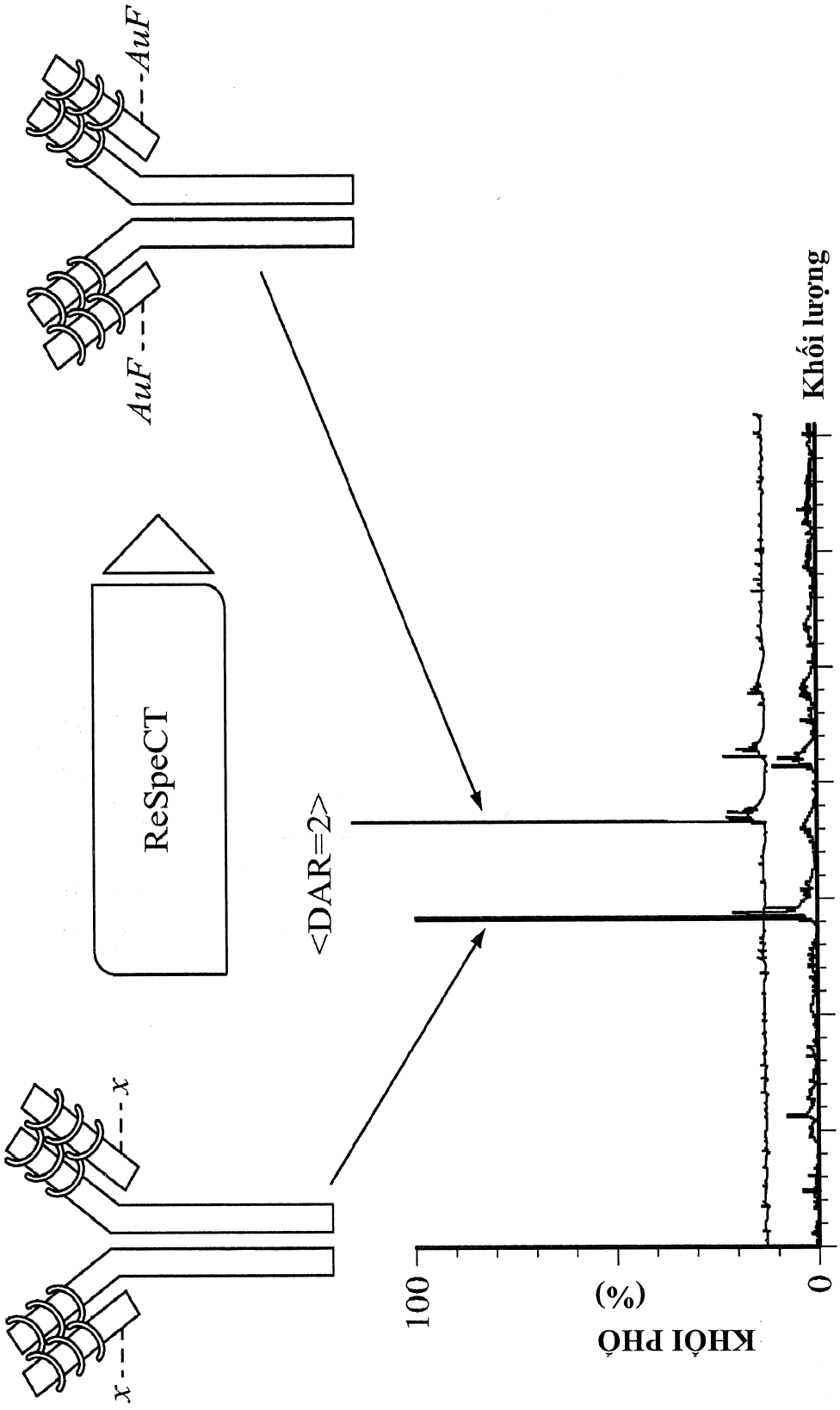
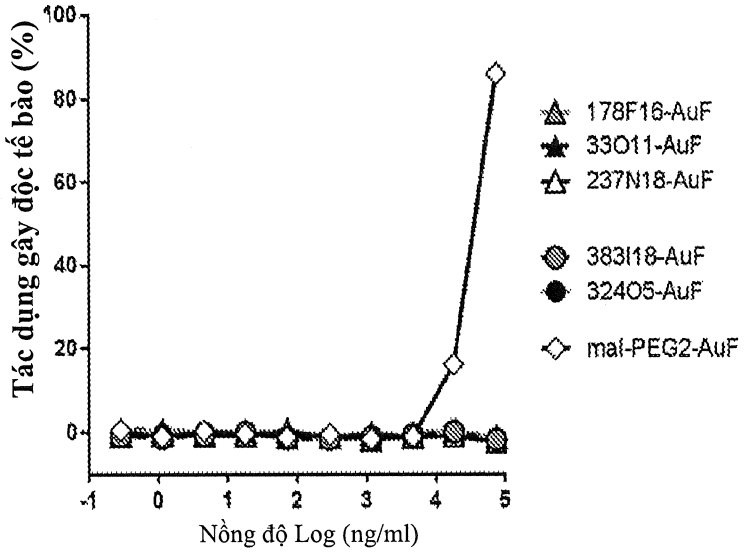


FIG. 13

FIG. 14

A


Tác dụng gây độc tế bào (%)
100
80
60
40
20
0
-1
0
1
2
3
4
5
Nồng độ Log (ng/ml)
178F16-AuF
33O11-AuF
237N18-AuF
383I18-AuF
324O5-AuF
mal-PEG2-AuF

B

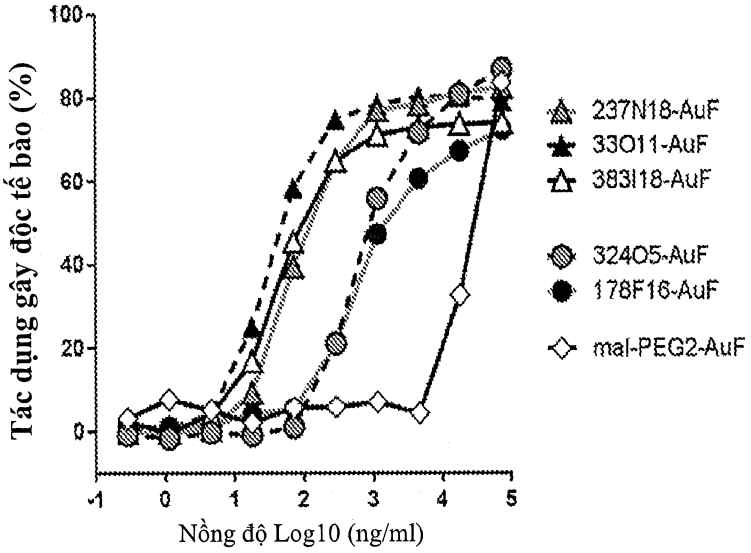

Tác dụng gây độc tế bào (%)
100
80
60
40
20
0
-1
0
1
2
3
4
5
Nồng độ Log10 (ng/ml)
237N18-AuF
33O11-AuF
383I18-AuF
324O5-AuF
178F16-AuF
mal-PEG2-AuF

FIG. 15

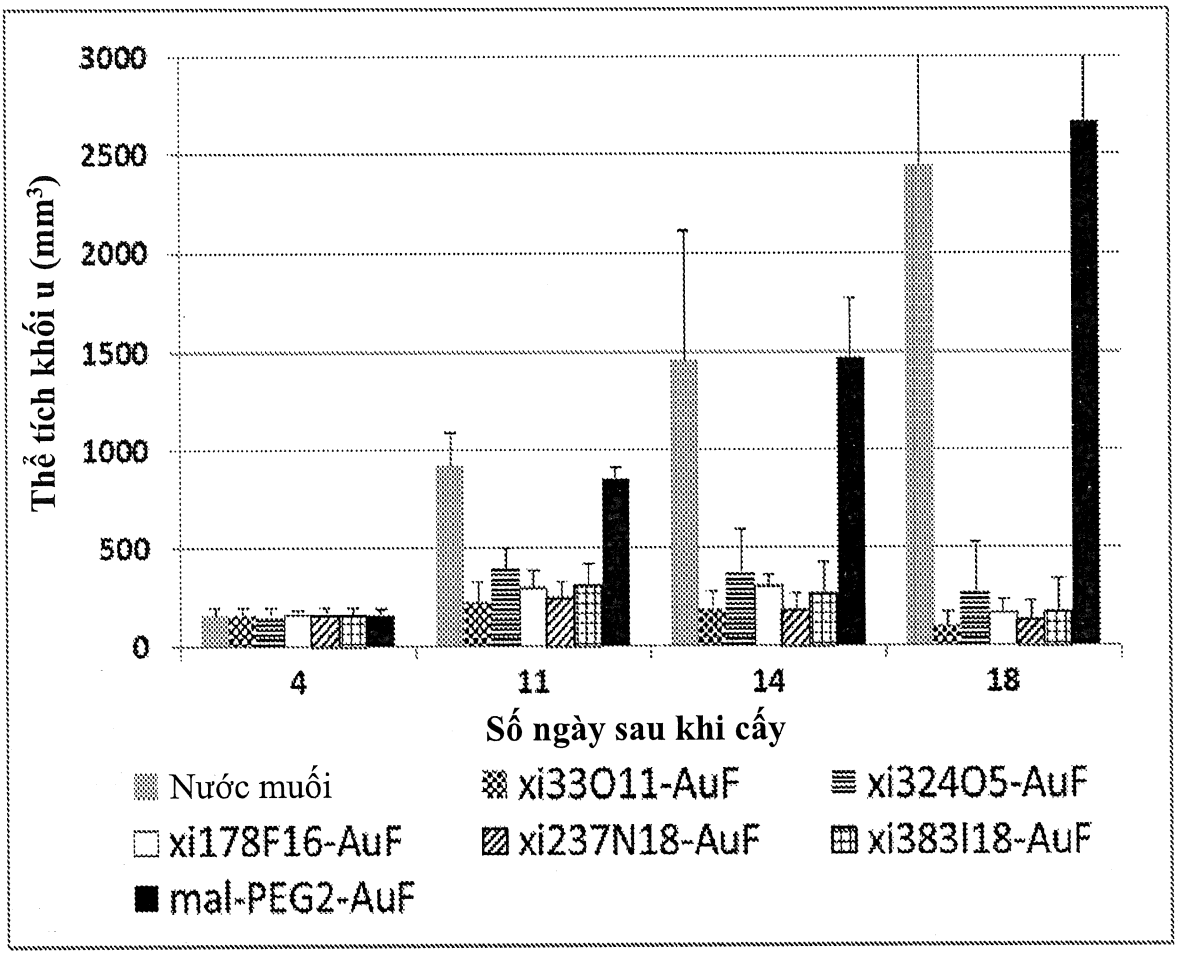
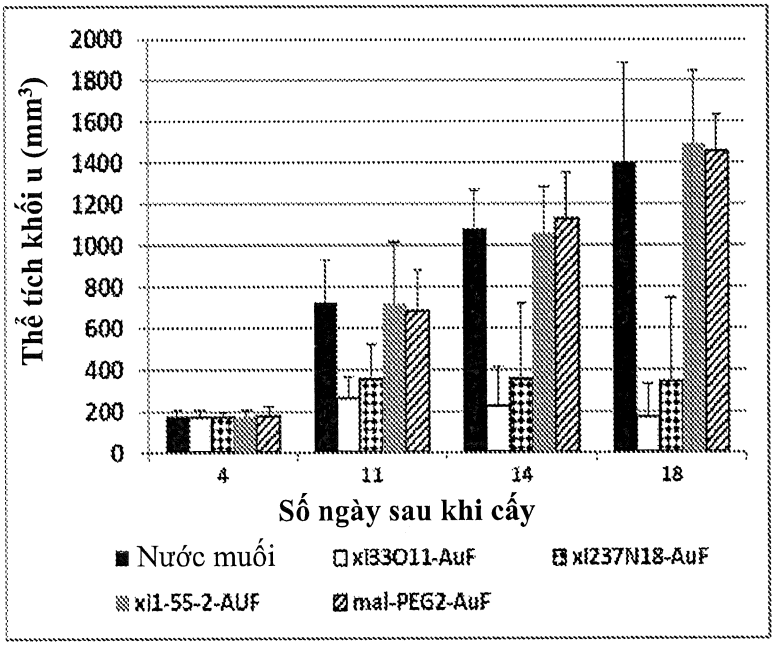
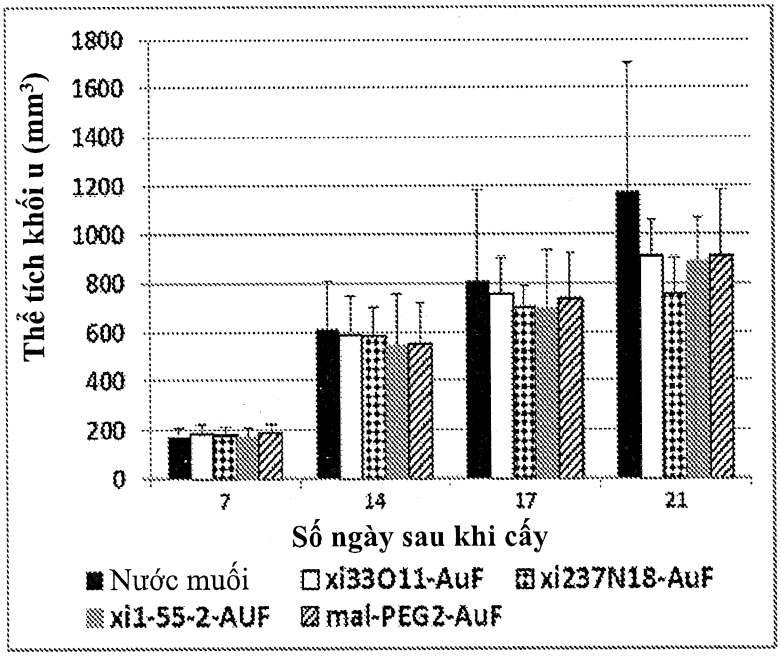

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Thể tích khối u (mm3)
4
11
14
18
Số ngày sau khi cấy
Nước muối
xi33011-AuF
xi32405-AuF
xi178F16-AuF
xi237N18-AuF
xi383I18-AuF
mal-PEG2-AuF

FIG. 16

A


Thể tích khối u (mm3)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4
11
14
18
Số ngày sau khi cấy
Nước muối
xl33O11-AuF
xl237N18-AuF
xl1-55-2-AUF
mal-PEG2-AuF

B


Thể tích khối u (mm3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
7
14
17
21
Số ngày sau khi cấy
Nước muối
xl33O11-AuF
xl237N18-AuF
xl1-55-2-AUF
mal-PEG2-AuF

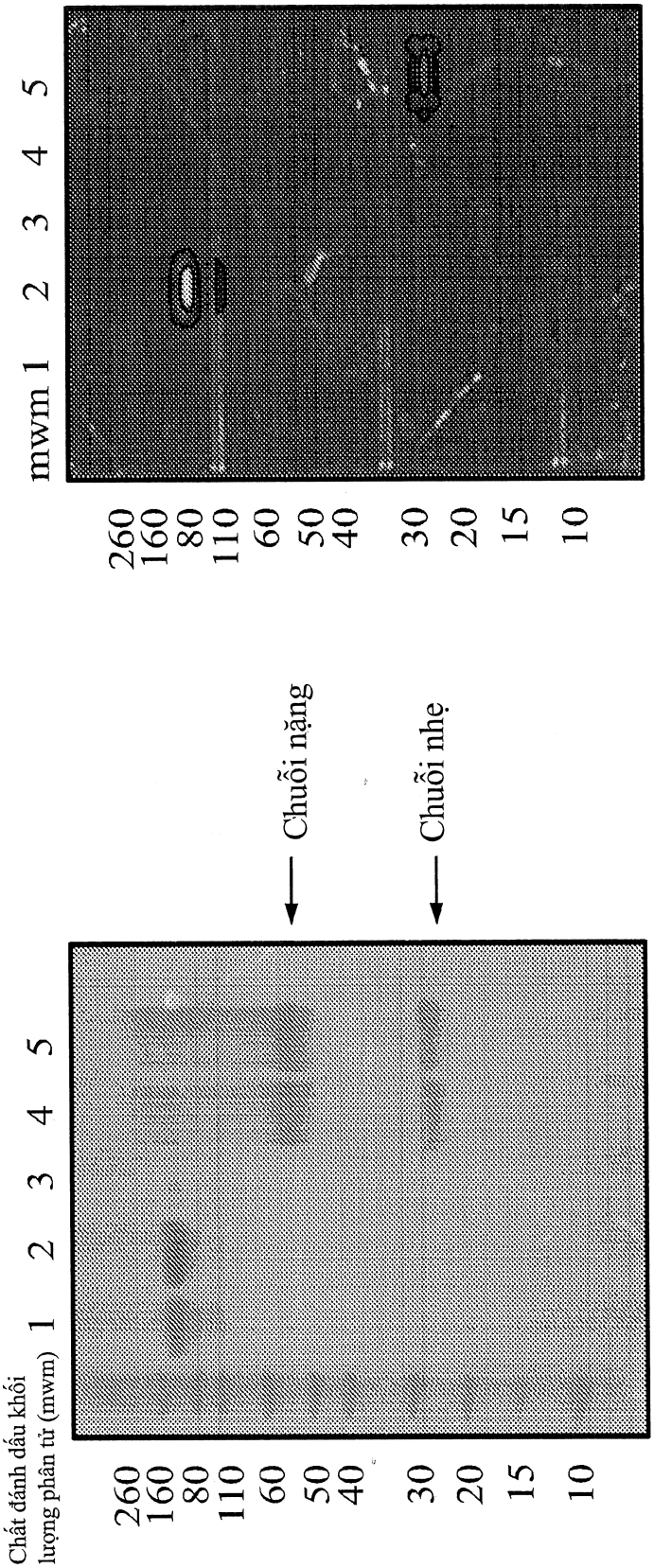
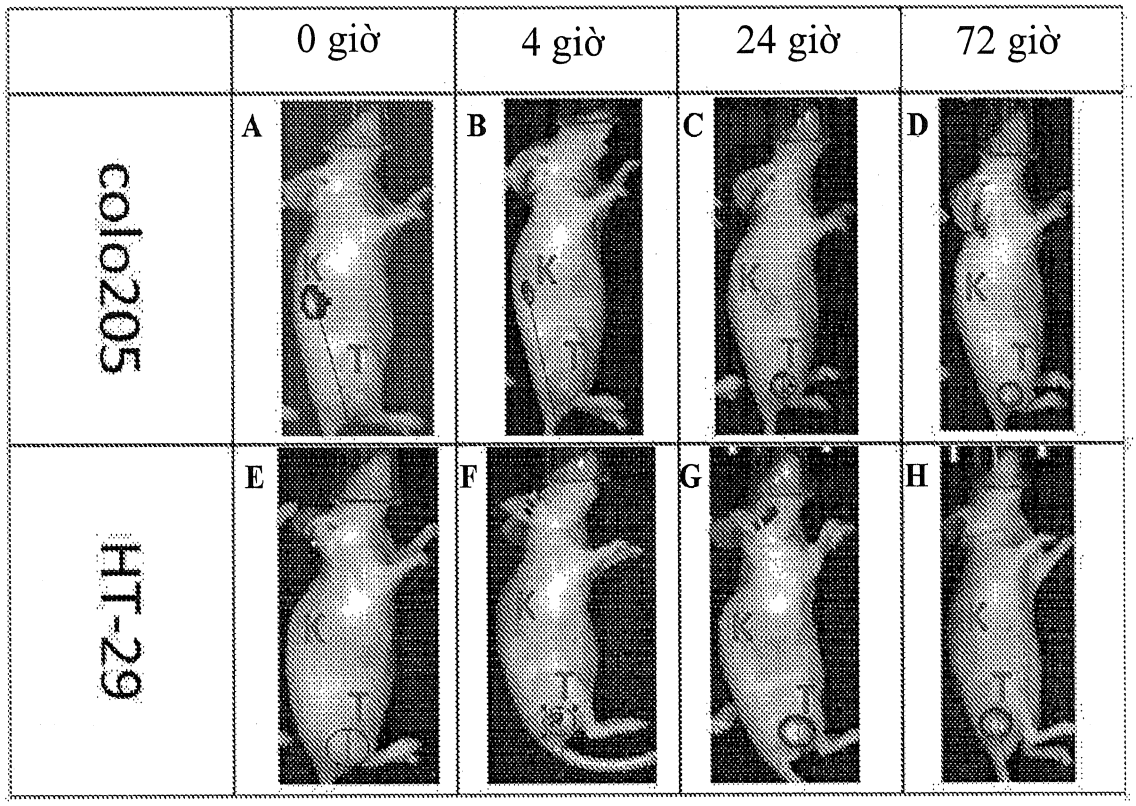

A
B
Chất đánh dấu khối lượng phân tử (mwm)
mwm 1
1
2
3
4
5
260
160
80
110
60
50
40
30
20
15
10
Chuỗi nặng
Chuỗi nhẹ

FIG. 17

FIG. 18



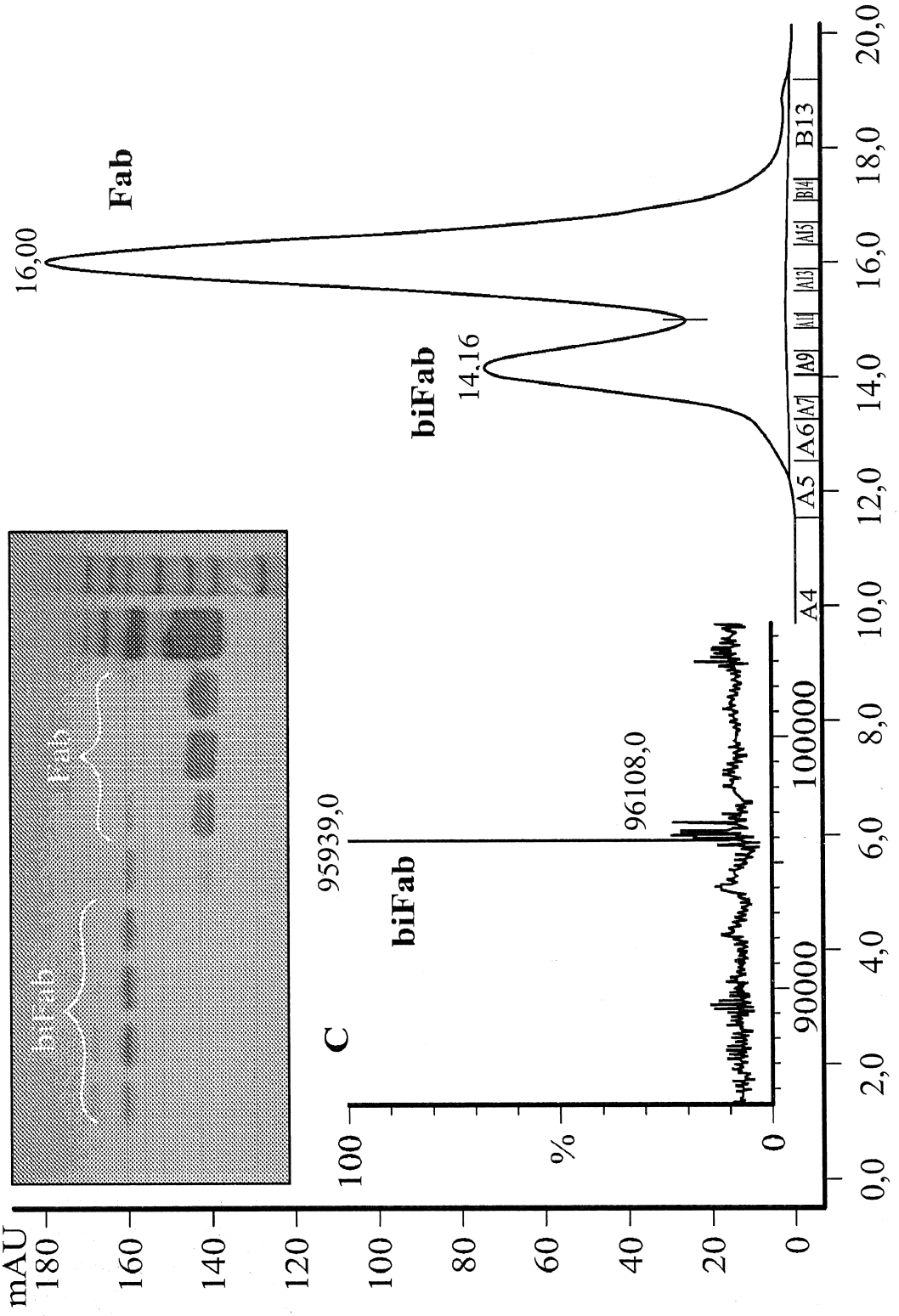

A
B
C
Fab
biFab
16,00
14,16
95939,0
96108,0
mAU
%
biFab
Fab
A4
A5
A6
A7
A9
A11
A13
A15
B14
B13

FIG. 19

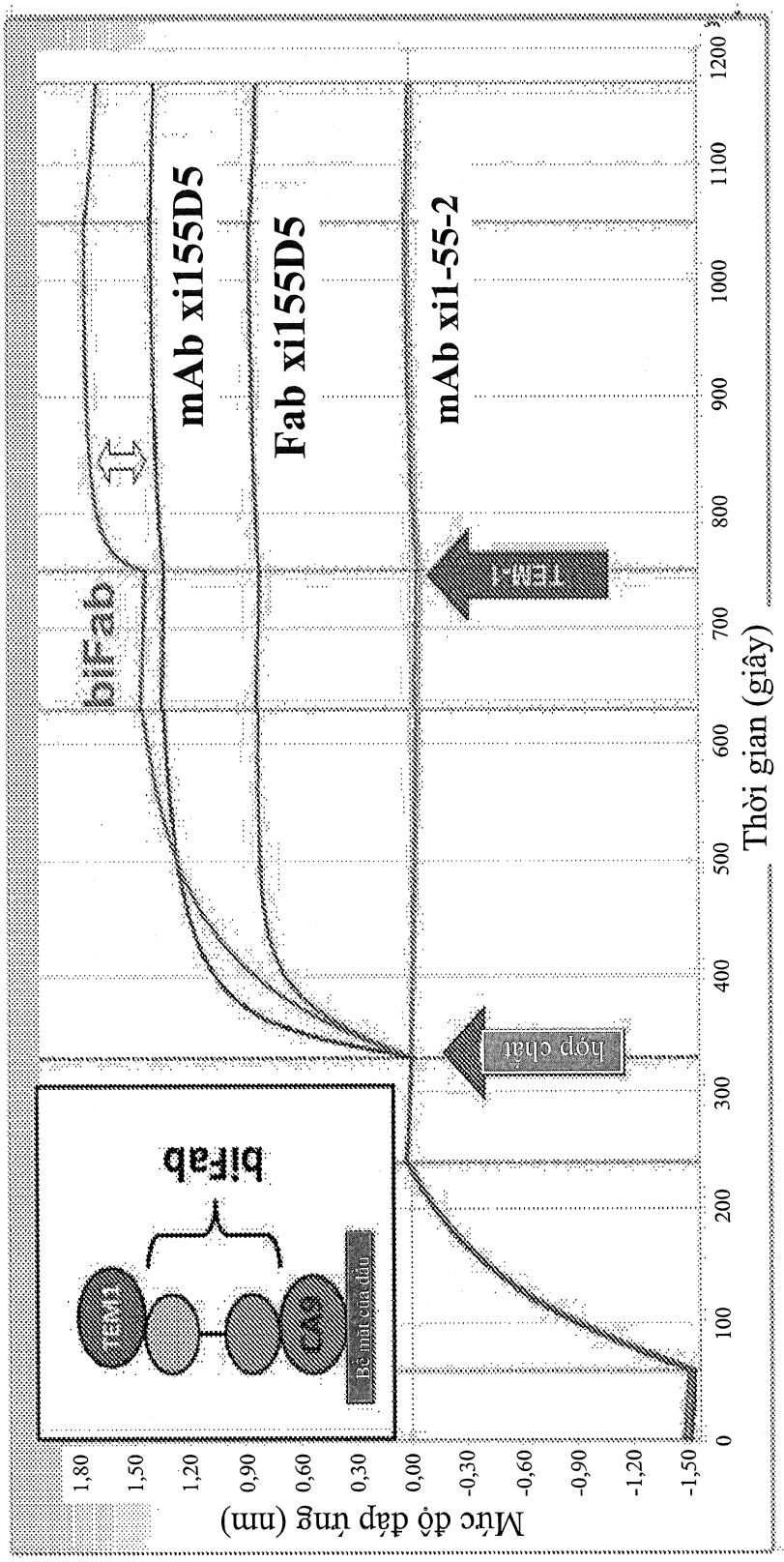
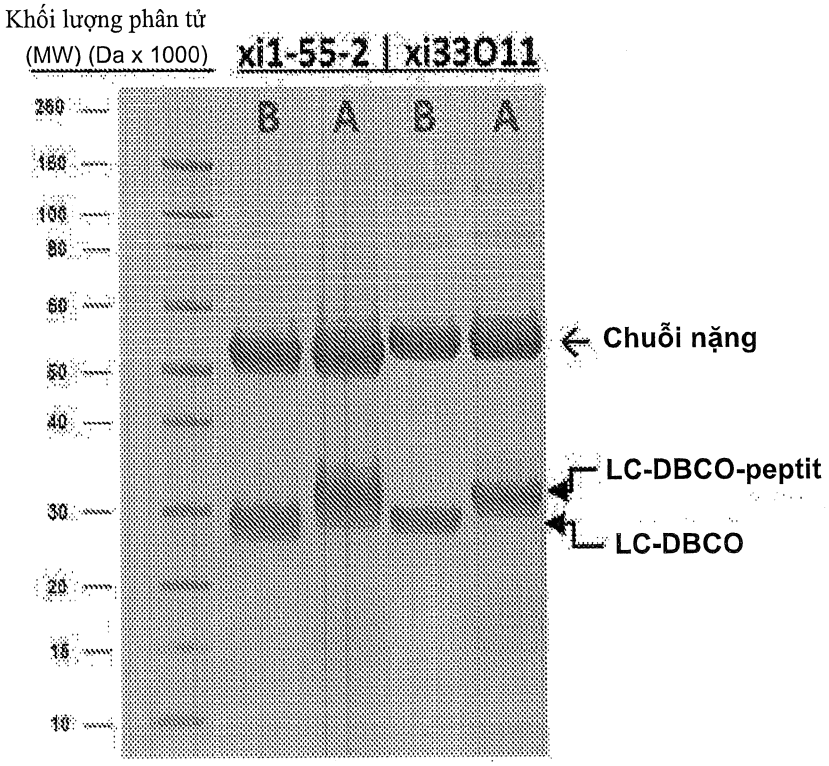
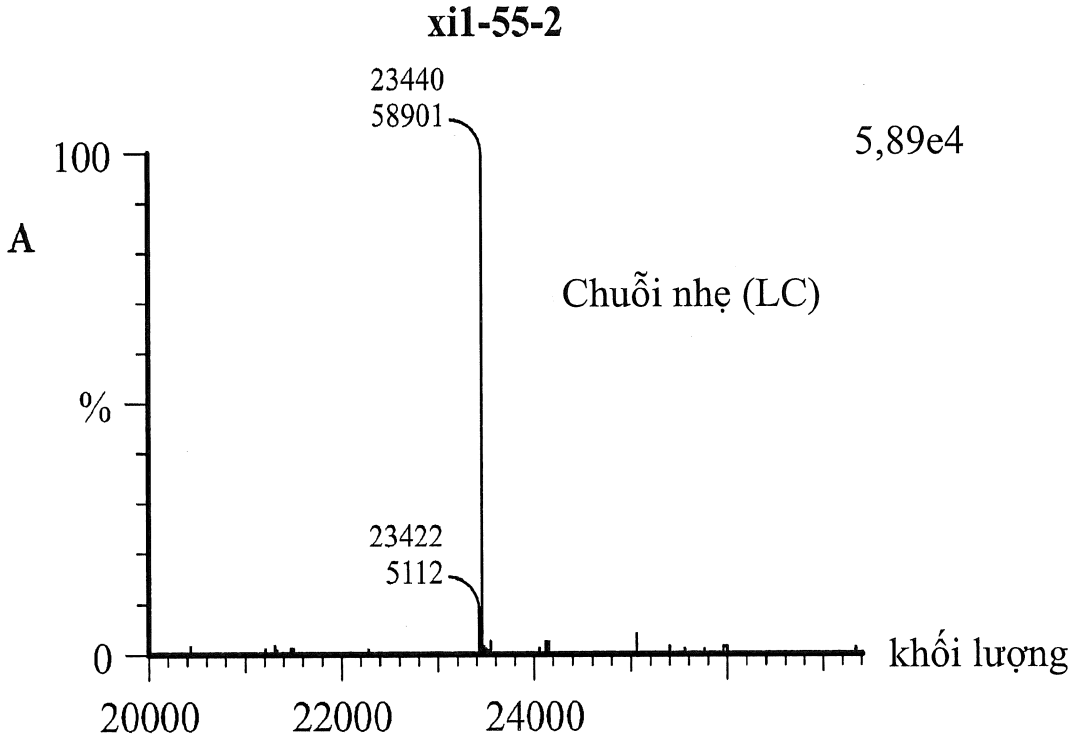

Mức độ đáp ứng (nm)
1,80
1,50
1,20
0,90
0,60
0,30
0,00
-0,30
-0,60
-0,90
-1,20
-1,50
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
Thời gian (giây)
bif ab
mAb xi155D5
Fab xi155D5
mAb xi1-55-2
hợp chất
TEM-1
bif ab
TEM1
CA9
Bề mặt của đầu

FIG. 20

FIG. 21


Khối lượng phân tử
(MW) (Da x 1000)
xi1-55-2 | xi33011
B
A
B
A
260
150
100
80
60
50
40
30
25
15
10
Chuỗi nặng
LC-DBCO-peptit
LC-DBCO


xi1-55-2
23440
58901
5,89e4
100
A
Chuỗi nhẹ (LC)
%
23422
5112
0
khối lượng
20000
22000
24000

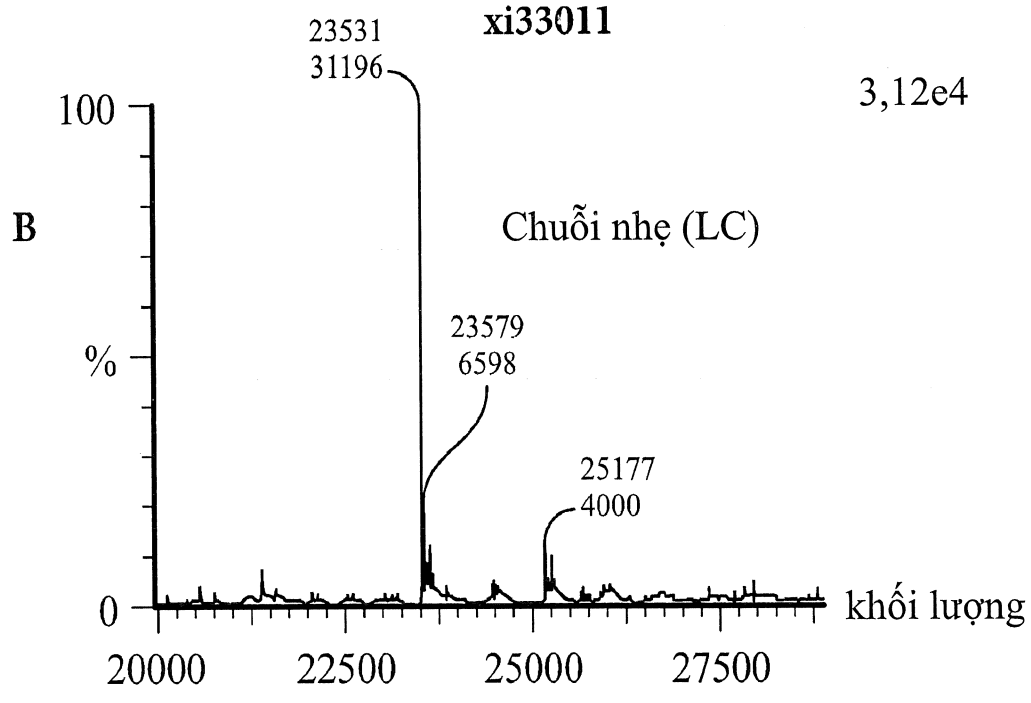
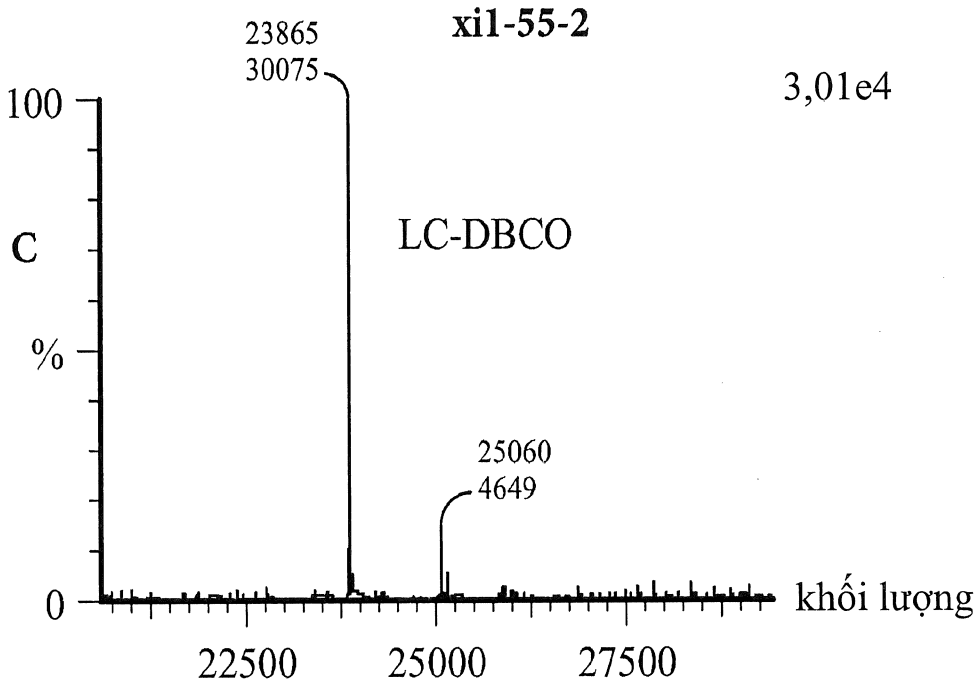

xi33011
23531
31196
3,12e4
100
B
Chuỗi nhẹ (LC)
23579
6598
%
25177
4000
0
khối lượng
20000
22500
25000
27500

FIG. 22



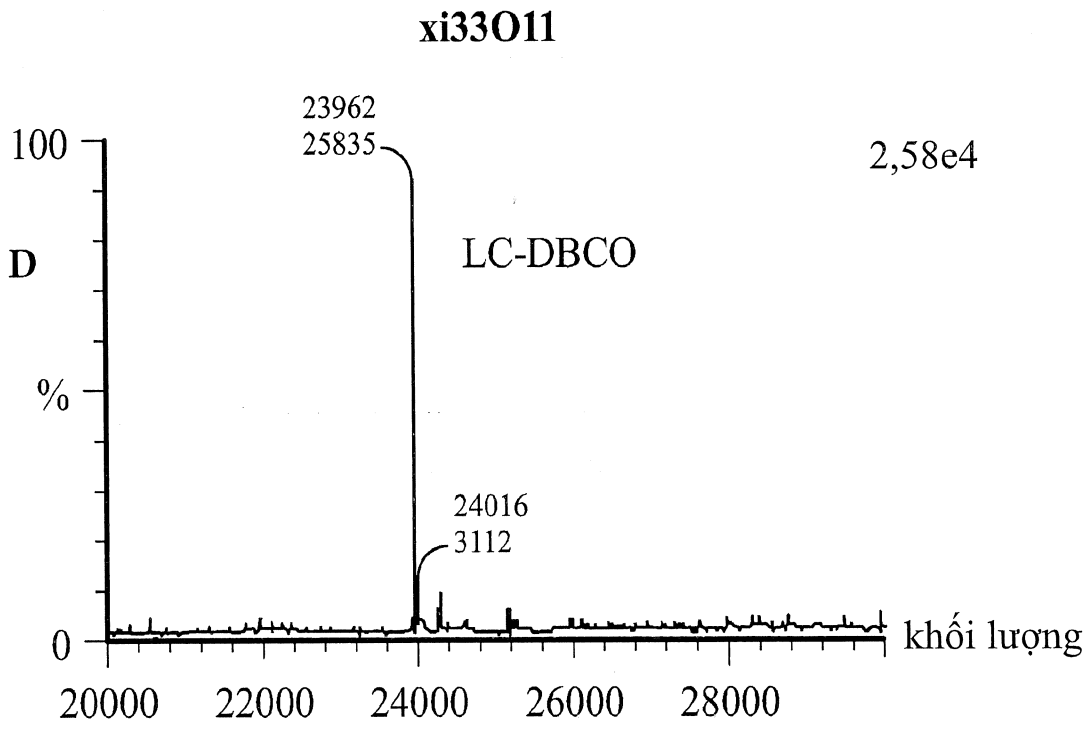
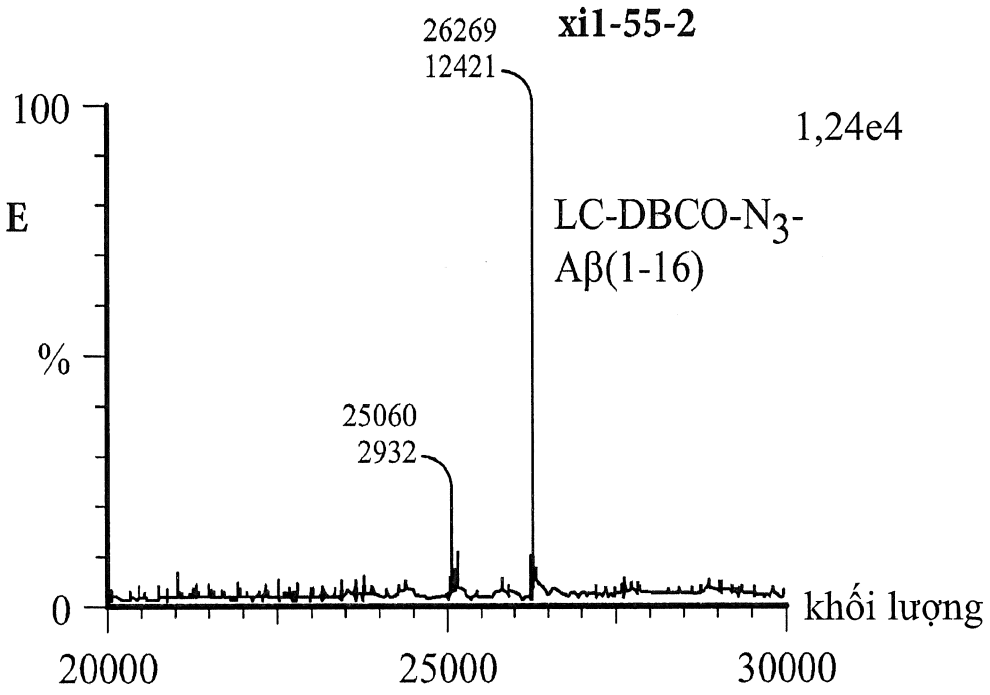


FIG.22 (tiếp theo)



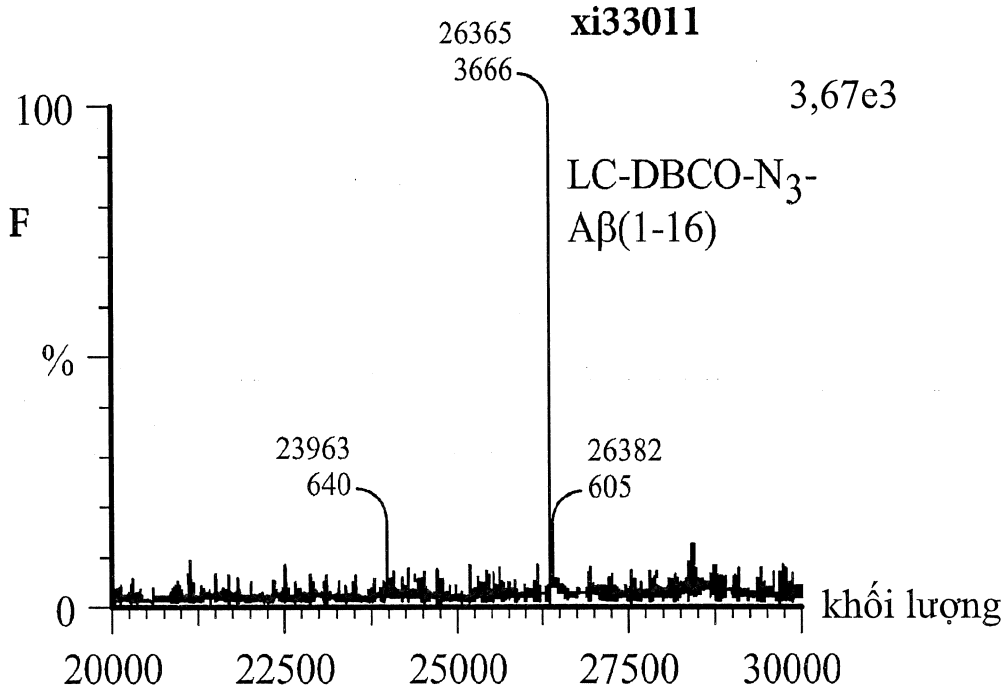


FIG.22 (tiếp theo)

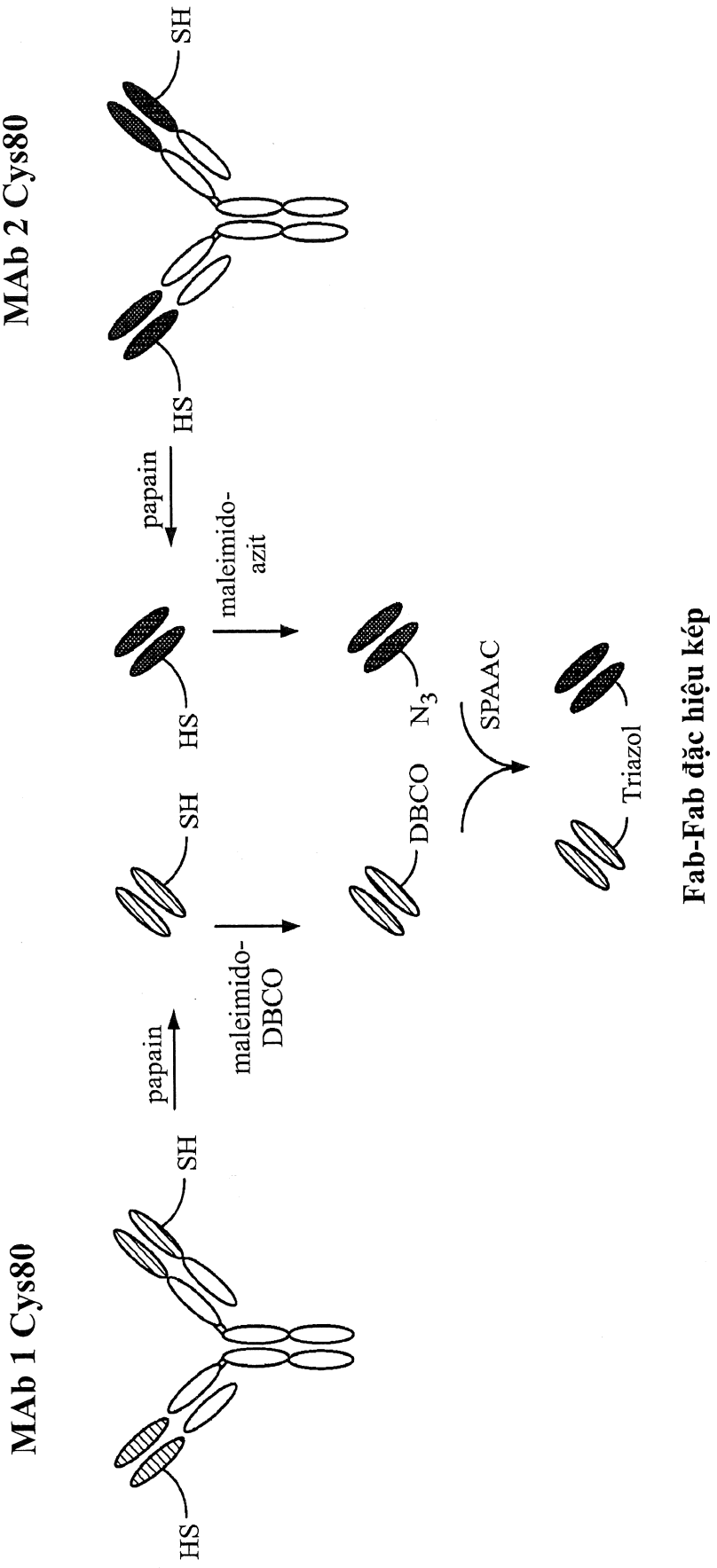

MAb 1 Cys80
MAb 2 Cys80
SH
HS
papain
maleimido-DBCO
maleimido-azit
DBCO
N_3
SPAAC
Triazol
Fab-Fab đặc hiệu kép

FIG. 23

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> MORPHOTEK, INC.

<120> PHƯƠNG PHÁP TẠO RA GLOBULIN MIỄN DỊCH LIÊN HỢP VỚI GỐC XYSTEIN Ở VỊ TRÍ AXIT AMIN 80 (CYS80) VÀ GLOBULIN MIỄN DỊCH LIÊN HỢP ĐƯỢC TẠO RA TỪ PHƯƠNG PHÁP NÀY

<130> 104018.000953

<140>
<141>

<150> 62/182,020
<151> 2015-06-19

<160> 491

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 76
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 1
gatcaagctt gccgccacca tgggctggtc ctgcatcatc ctgtttctgg tggcggccgc 60

caccggcgtg cactcc 76

<210> 2
<211> 40
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 2
gtgcctttgg ctggcctgar gagayggtga ccagggtgcc 40

<210> 3
<211> 76
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 3
gatcaagctt gccgccacca tgggctggtc ctgcatcatc ctgtttctgg tggcggccgc 60

caccggcgtg cactcc 76

<210> 4
<211> 31
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 4
gatcggcgcg cctcacttgc cggggctccg g 31

<210> 5
<211> 41
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 5
gccaccggcg tgcactccca gtcggtgrag gagtccrggg g 41

<210> 6
<211> 41
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 6
gggcccttgg tggatgctga rgagayggtg accagggtgc c 41

<210> 7
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 7
gccaccggcg tgcactccga gctcgtgatg acccagactc ca 42

<210> 8
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 8
agccacagtt cgtttgacsa ccacctcggt ccc 33

<210> 9
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 9
cagtcgctgc tcgagtccgg gggt 24

<210> 10
<211> 17
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 10
ctctggcaca ggagctc 17

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 11
ggagacgagc gggtacagag t 21

<210> 12
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 12
cgtgggcttg ctgcatgtcg 20

<210> 13
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 13
gtgatgaccc agactcca 18

<210> 14
<211> 25
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 14
acagtcaccc ctattgaagc tctgg 25

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 15
gcagtcaccc ctgttgaagc tctg 24

<210> 16
<211> 41
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 16
gccaccggcg tgcactccca gtcggtgrag gagtccrggg g 41

<210> 17
<211> 41
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 17
gggcccttgg tggatgctga rgagayggtg accagggtgc c 41

<210> 18
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo:đoạn mồi tổng hợp"

<400> 18
gccaccggcg tgcactccga gctcgtgatg acccagactc ca 42

<210> 19
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo:đoạn mồi tổng hợp"

<400> 19
agccacagtt cgtttgatct ccagctcggt ccc 33

<210> 20
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo:đoạn mồi tổng hợp"

<400> 20
agccacagtt cgtttgattt ccacattggt gcc 33

<210> 21
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo:đoạn mồi tổng hợp"

<400> 21
agccacagtt cgtttgacsa ccacctcggt ccc 33

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 22
Asp Cys Thr Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 23
Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys Asp
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 24
Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5 10

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 25
Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 26
Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 27
Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 28
Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 29
Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 30
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 30
Gly Val Gln Cys
1

<210> 31
<211> 2
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 31
Gln Cys
1

<210> 32
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 32
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> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 33
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 34
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 34
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 Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 35
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 36
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 37
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 37
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 38
Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 39
Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 40
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 40
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

<210> 41
<211> 2274
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 41
atgctgctgc gcctgttgct ggcctgggcg gccgcagggc ccacactggg ccaggacccc 60

tgggctgctg agccccgtgc cgcctgcggc cccagcagct gctacgctct cttcccacgg 120

cgccgcacct tcctggaggc ctggcgggcc tgccgcgagc tgggggggcga cctggccact 180

cctcggaccc ccgaggaggc ccagcgtgtg gacagcctgg tgggtgcggg cccagccagc 240

cggctgctgt ggatcgggct gcagcggcag gcccggcaat gccagctgca gcgcccactg 300

cgcggcttca cgtggaccac aggggaccag gacacggctt tcaccaactg ggcccagcca 360

gcctctggag gcccctgccc ggcccagcgc tgtgtggccc tggaggcaag tggcgagcac 420

cgctggctgg agggctcgtg cacgctggct gtcgacggct acctgtgcca gtttggcttc 480

gagggcgcct gcccggcgct gcaagatgag gcgggccagg ccggcccagc cgtgtatacc 540

acgcccttcc acctggtctc cacagagttt gagtggctgc ccttcggctc tgtggccgct 600

gtgcagtgcc aggctggcag gggagcctct ctgctctgcg tgaagcagcc tgagggaggt 660

gtgggctggt cacgggctgg gcccctgtgc ctggggactg gctgcagccc tgacaacggg 720

ggctgcgaac acgaatgtgt ggaggaggtg gatggtcacg tgtcctgccg ctgcactgag 780

ggcttccggc tggcagcaga cgggcgcagt tgcgaggacc cctgtgccca ggctccgtgc 840

gagcagcagt gtgagcccgg tgggccacaa ggctacagct gccactgtcg cctgggtttc 900

cggccagcgg aggatgatcc gcaccgctgt gtggacacag atgagtgcca gattgccggt 960

gtgtgccagc agatgtgtgt caactacgtt ggtggcttcg agtgttattg tagcgaggga 1020

catgagctgg aggctgatgg catcagctgc agccctgcag gggccatggg tgcccaggct 1080

tcccaggacc tcggagatga gttgctggat gacggggagg atgaggaaga tgaagacgag 1140

gcctggaagg ccttcaacgg tggctggacg gagatgcctg ggatcctgtg gatggagcct 1200

acgcagccgc ctgactttgc cctggcctat agaccgagct tcccagagga cagagagcca 1260

cagataccct acccggagcc cacctggcca cccccgctca gtgccccccag ggtcccctac 1320

cactcctcag tgctctccgt cacccggcct gtggtggtct ctgccacgca tcccacactg 1380

ccttctgccc accagcctcc tgtgatccct gccacacacc cagctttgtc ccgtgaccac 1440

cagatccccg tgatcgcagc caactatcca gatctgcctt ctgcctacca acccggtatt 1500

ctctctgtct ctcattcagc acagcctcct gcccaccagc cccctatgat ctcaaccaaa 1560

tatccggagc tcttccctgc ccaccagtcc cccatgtttc cagacacccg ggtcgctggc 1620

acccagacca ccactcattt gcctggaatc ccacctaacc atgcccctct ggtcaccacc 1680

ctcggtgccc agctaccccc tcaagcccca gatgcccttg tcctcagaac ccaggccacc 1740

cagcttccca ttatcccaac tgcccagccc tctctgacca ccacctccag gtcccctgtg 1800

tctcctgccc atcaaatctc tgtgcctgct gccacccagc ccgcagccct ccccaccctc 1860

ctgccctctc agagccccac taaccagacc tcacccatca gccctacaca tccccattcc 1920

aaagcccccc aaatcccaag ggaagatggc cccagtccca agttggccct gtggctgccc 1980

tcaccagctc ccacagcagc cccaacagcc ctgggggagg ctggtcttgc cgagcacagc 2040

cagagggatg accggtggct gctggtggca ctcctggtgc caacgtgtgt ctttttggtg 2100

gtcctgcttg cactgggcat cgtgtactgc acccgctgtg gcccccatgc acccaacaag 2160

cgcatcactg actgctatcg ctgggtcatc catgctggga gcaagagccc aacagaaccc 2220

atgcccccca ggggcagcct cacaggggtg cagacctgca gaaccagcgt gtga 2274

<210> 42
<211> 757
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 42
Met Leu Leu Arg Leu Leu Leu Ala Trp Ala Ala Ala Gly Pro Thr Leu
1 5 10 15

Gly Gln Asp Pro Trp Ala Ala Glu Pro Arg Ala Ala Cys Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Cys Tyr Ala Leu Phe Pro Arg Arg Arg Thr Phe Leu Glu Ala Trp
35 40 45

Arg Ala Cys Arg Glu Leu Gly Gly Asp Leu Ala Thr Pro Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Glu Ala Gln Arg Val Asp Ser Leu Val Gly Ala Gly Pro Ala Ser
65 70 75 80

Arg Leu Leu Trp Ile Gly Leu Gln Arg Gln Ala Arg Gln Cys Gln Leu

85 90 95

Gln Arg Pro Leu Arg Gly Phe Thr Trp Thr Thr Gly Asp Gln Asp Thr
100 105 110

Ala Phe Thr Asn Trp Ala Gln Pro Ala Ser Gly Gly Pro Cys Pro Ala
115 120 125

Gln Arg Cys Val Ala Leu Glu Ala Ser Gly Glu His Arg Trp Leu Glu
130 135 140

Gly Ser Cys Thr Leu Ala Val Asp Gly Tyr Leu Cys Gln Phe Gly Phe
145 150 155 160

Glu Gly Ala Cys Pro Ala Leu Gln Asp Glu Ala Gly Gln Ala Gly Pro
165 170 175

Ala Val Tyr Thr Thr Pro Phe His Leu Val Ser Thr Glu Phe Glu Trp
180 185 190

Leu Pro Phe Gly Ser Val Ala Ala Val Gln Cys Gln Ala Gly Arg Gly
195 200 205

Ala Ser Leu Leu Cys Val Lys Gln Pro Glu Gly Gly Val Gly Trp Ser
210 215 220

Arg Ala Gly Pro Leu Cys Leu Gly Thr Gly Cys Ser Pro Asp Asn Gly
225 230 235 240

Gly Cys Glu His Glu Cys Val Glu Glu Val Asp Gly His Val Ser Cys
245 250 255

Arg Cys Thr Glu Gly Phe Arg Leu Ala Ala Asp Gly Arg Ser Cys Glu
260 265 270

Asp Pro Cys Ala Gln Ala Pro Cys Glu Gln Gln Cys Glu Pro Gly Gly
275 280 285

Pro Gln Gly Tyr Ser Cys His Cys Arg Leu Gly Phe Arg Pro Ala Glu
290 295 300

Asp Asp Pro His Arg Cys Val Asp Thr Asp Glu Cys Gln Ile Ala Gly
305 310 315 320

Val Cys Gln Gln Met Cys Val Asn Tyr Val Gly Gly Phe Glu Cys Tyr
325 330 335

Cys Ser Glu Gly His Glu Leu Glu Ala Asp Gly Ile Ser Cys Ser Pro
340 345 350

Ala Gly Ala Met Gly Ala Gln Ala Ser Gln Asp Leu Gly Asp Glu Leu
355 360 365

Leu Asp Asp Gly Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Glu Ala Trp Lys Ala
370 375 380

Phe Asn Gly Gly Trp Thr Glu Met Pro Gly Ile Leu Trp Met Glu Pro
385 390 395 400

Thr Gln Pro Pro Asp Phe Ala Leu Ala Tyr Arg Pro Ser Phe Pro Glu
405 410 415

Asp Arg Glu Pro Gln Ile Pro Tyr Pro Glu Pro Thr Trp Pro Pro Pro
420 425 430

Leu Ser Ala Pro Arg Val Pro Tyr His Ser Ser Val Leu Ser Val Thr
435 440 445

Arg Pro Val Val Val Ser Ala Thr His Pro Thr Leu Pro Ser Ala His
450 455 460

Gln Pro Pro Val Ile Pro Ala Thr His Pro Ala Leu Ser Arg Asp His
465 470 475 480

Gln Ile Pro Val Ile Ala Ala Asn Tyr Pro Asp Leu Pro Ser Ala Tyr
485 490 495

Gln Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser His Ser Ala Gln Pro Pro Ala His
500 505 510

Gln Pro Pro Met Ile Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Leu Phe Pro Ala His
515 520 525

Gln Ser Pro Met Phe Pro Asp Thr Arg Val Ala Gly Thr Gln Thr Thr
530 535 540

Thr His Leu Pro Gly Ile Pro Pro Asn His Ala Pro Leu Val Thr Thr
545 550 555 560

Leu Gly Ala Gln Leu Pro Pro Gln Ala Pro Asp Ala Leu Val Leu Arg
565 570 575

Thr Gln Ala Thr Gln Leu Pro Ile Ile Pro Thr Ala Gln Pro Ser Leu
580 585 590

Thr Thr Thr Ser Arg Ser Pro Val Ser Pro Ala His Gln Ile Ser Val
595 600 605

Pro Ala Ala Thr Gln Pro Ala Ala Leu Pro Thr Leu Leu Pro Ser Gln
610 615 620

Ser Pro Thr Asn Gln Thr Ser Pro Ile Ser Pro Thr His Pro His Ser
625 630 635 640

Lys Ala Pro Gln Ile Pro Arg Glu Asp Gly Pro Ser Pro Lys Leu Ala
645 650 655

Leu Trp Leu Pro Ser Pro Ala Pro Thr Ala Ala Pro Thr Ala Leu Gly
660 665 670

Glu Ala Gly Leu Ala Glu His Ser Gln Arg Asp Asp Arg Trp Leu Leu
675 680 685

Val Ala Leu Leu Val Pro Thr Cys Val Phe Leu Val Val Leu Leu Ala
690 695 700

Leu Gly Ile Val Tyr Cys Thr Arg Cys Gly Pro His Ala Pro Asn Lys
705 710 715 720

Arg Ile Thr Asp Cys Tyr Arg Trp Val Ile His Ala Gly Ser Lys Ser
725 730 735

Pro Thr Glu Pro Met Pro Pro Arg Gly Ser Leu Thr Gly Val Gln Thr
740 745 750

Cys Arg Thr Ser Val
755

<210> 43
<211> 2796
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 43
atgctgctgc gcctgttgct ggcctgggcg gccgcagggc ccacactggg ccaggacccc 60

tgggctgctg agccccgtgc cgcctgcggc cccagcagct gctacgctct cttcccacgg 120

cgccgcacct tcctggaggc ctggcgggcc tgccgcgagc tgggggggcga cctggccact 180

cctcggaccc ccgaggaggc ccagcgtgtg gacagcctgg tgggtgcggg cccagccagc 240

cggctgctgt ggatcgggct gcagcggcag gcccggcaat gccagctgca gcgcccactg 300

cgcggcttca cgtggaccac aggggaccag gacacggctt tcaccaactg ggcccagcca 360

gcctctggag gcccctgccc ggcccagcgc tgtgtggccc tggaggcaag tggcgagcac 420

cgctggctgg agggctcgtg cacgctggct gtcgacggct acctgtgcca gtttggcttc 480

gagggcgcct gcccggcgct gcaagatgag gcgggccagg ccggcccagc cgtgtatacc 540

acgcccttcc acctggtctc cacagagttt gagtggctgc ccttcggctc tgtggccgct 600

gtgcagtgcc aggctggcag gggagcctct ctgctctgcg tgaagcagcc tgagggaggt 660

gtgggctggt cacgggctgg gcccctgtgc ctggggactg gctgcagccc tgacaacggg 720

ggctgcgaac acgaatgtgt ggaggaggtg gatggtcacg tgtcctgccg ctgcactgag 780

ggcttccggc tggcagcaga cgggcgcagt tgcgaggacc cctgtgccca ggctccgtgc 840

gagcagcagt gtgagcccgg tgggccacaa ggctacagct gccactgtcg cctgggtttc 900

cggccagcgg aggatgatcc gcaccgctgt gtggacacag atgagtgcca gattgccggt 960

gtgtgccagc agatgtgtgt caactacgtt ggtggcttcg agtgttattg tagcgaggga 1020

catgagctgg aggctgatgg catcagctgc agccctgcag gggccatggg tgcccaggct 1080

tcccaggacc tcggagatga gttgctggat gacggggagg atgaggaaga tgaagacgag 1140

gcctggaagg ccttcaacgg tggctggacg gagatgcctg ggatcctgtg gatggagcct 1200

acgcagccgc ctgactttgc cctggcctat agaccgagct tcccagagga cagagagcca 1260

cagataccct acccggagcc cacctggcca cccccgctca gtgcccccag ggtcccctac 1320

cactcctcag tgctctccgt cacccggcct gtggtggtct ctgccacgca tcccacactg 1380

ccttctgccc accagcctcc tgtgatccct gccacacacc cagctttgtc ccgtgaccac 1440

cagatccccg tgatcgcagc caactatcca gatctgcctt ctgcctacca acccggtatt 1500

ctctctgtct ctcattcagc acagcctcct gcccaccagc cccctatgat ctcaaccaaa 1560

tatccggagc tcttccctgc ccaccagtcc cccatgtttc cagacacccg ggtcgctggc 1620

acccagacca ccactcattt gcctggaatc ccacctaacc atgcccctct ggtcaccacc 1680

ctcggtgccc agctaccccc tcaagcccca gatgcccttg tcctcagaac ccaggccacc 1740

cagcttccca ttatcccaac tgcccagccc tctctgacca ccacctccag gtcccctgtg 1800

tctcctgccc atcaaatctc tgtgcctgct gccacccagc ccgcagccct ccccaccctc 1860

ctgccctctc agagccccac taaccagacc tcacccatca gccctacaca tccccattcc 1920

aaagcccccc aaatcccaag ggaagatggc cccagtccca agttggccct gtggctgccc 1980

tcaccagctc ccacagcagc cccaacagcc ctgggggagg ctggtcttgc cgagcacagc 2040

cagagggatg accgggttaa cgacgacgac gacaaagagc ccagcggacc aatttcaaca 2100

atcaacccct ctcctccatc caaggagtct cacaaaagcc cagctcctaa cctcgagggt 2160

ggaccatccg tcttcatctt ccctccaaat atcaaggatg tactcatgat ctccctgaca 2220

cccaaggtca cgtgtgtggt ggtggatgtg agcgaggatg acccagacgt ccagatcagc 2280

tggtttgtga acaacgtgga agtacacaca gcycagacac aaacccatag agaggattac 2340

aacagtacta tccgggtggt cagcaccctc cccatccagc accaggactg gatgagtggc 2400

aaggagttca aatgcaaggt caacaacaaa gacctcccat cacccatcga gagaaccatc 2460

tcaaaaatta aagggctagt cagagctcca caagtataca tcttgccgcc accagcagag 2520

cagttgtcca ggaaagatgt cagtctcact tgcctggtcg tgggcttcaa ccctggagac 2580

atcagtgtgg agtggaccag caatgggcat acagaggaga actacaagga caccgcacca 2640

gtcctggact ctgacggttc ttacttcata tatagcaagc tcaatatgaa aacaagcaag 2700

tgggagaaaa cagattcctt ctcatgcaac gtgagacacg agggtctgaa aaattactac 2760

ctgaagaaga ccatctcccg gtctccgggt aaatga 2796

<210> 44
<211> 931
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 44
Met Leu Leu Arg Leu Leu Leu Ala Trp Ala Ala Ala Gly Pro Thr Leu
1 5 10 15

Gly Gln Asp Pro Trp Ala Ala Glu Pro Arg Ala Ala Cys Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Cys Tyr Ala Leu Phe Pro Arg Arg Arg Thr Phe Leu Glu Ala Trp
35 40 45

Arg Ala Cys Arg Glu Leu Gly Gly Asp Leu Ala Thr Pro Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Glu Ala Gln Arg Val Asp Ser Leu Val Gly Ala Gly Pro Ala Ser
65 70 75 80

Arg Leu Leu Trp Ile Gly Leu Gln Arg Gln Ala Arg Gln Cys Gln Leu
85 90 95

Gln Arg Pro Leu Arg Gly Phe Thr Trp Thr Thr Gly Asp Gln Asp Thr
100 105 110

```
Ala Phe Thr Asn Trp Ala Gln Pro Ala Ser Gly Gly Pro Cys Pro Ala
        115                 120                 125

Gln Arg Cys Val Ala Leu Glu Ala Ser Gly Glu His Arg Trp Leu Glu
    130                 135                 140

Gly Ser Cys Thr Leu Ala Val Asp Gly Tyr Leu Cys Gln Phe Gly Phe
145                 150                 155                 160

Glu Gly Ala Cys Pro Ala Leu Gln Asp Glu Ala Gly Gln Ala Gly Pro
                165                 170                 175

Ala Val Tyr Thr Thr Pro Phe His Leu Val Ser Thr Glu Phe Glu Trp
            180                 185                 190

Leu Pro Phe Gly Ser Val Ala Ala Val Gln Cys Gln Ala Gly Arg Gly
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Leu Cys Val Lys Gln Pro Glu Gly Gly Val Gly Trp Ser
    210                 215                 220

Arg Ala Gly Pro Leu Cys Leu Gly Thr Gly Cys Ser Pro Asp Asn Gly
225                 230                 235                 240

Gly Cys Glu His Glu Cys Val Glu Glu Val Asp Gly His Val Ser Cys
                245                 250                 255

Arg Cys Thr Glu Gly Phe Arg Leu Ala Ala Asp Gly Arg Ser Cys Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Cys Ala Gln Ala Pro Cys Glu Gln Gln Cys Glu Pro Gly Gly
        275                 280                 285

Pro Gln Gly Tyr Ser Cys His Cys Arg Leu Gly Phe Arg Pro Ala Glu
    290                 295                 300

Asp Asp Pro His Arg Cys Val Asp Thr Asp Glu Cys Gln Ile Ala Gly
305                 310                 315                 320

Val Cys Gln Gln Met Cys Val Asn Tyr Val Gly Gly Phe Glu Cys Tyr
                325                 330                 335

Cys Ser Glu Gly His Glu Leu Glu Ala Asp Gly Ile Ser Cys Ser Pro
            340                 345                 350

Ala Gly Ala Met Gly Ala Gln Ala Ser Gln Asp Leu Gly Asp Glu Leu
        355                 360                 365
```

```
Leu Asp Asp Gly Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Glu Ala Trp Lys Ala
    370                 375                 380

Phe Asn Gly Gly Trp Thr Glu Met Pro Gly Ile Leu Trp Met Glu Pro
385                 390                 395                 400

Thr Gln Pro Pro Asp Phe Ala Leu Ala Tyr Arg Pro Ser Phe Pro Glu
                405                 410                 415

Asp Arg Glu Pro Gln Ile Pro Tyr Pro Glu Pro Thr Trp Pro Pro Pro
            420                 425                 430

Leu Ser Ala Pro Arg Val Pro Tyr His Ser Ser Val Leu Ser Val Thr
        435                 440                 445

Arg Pro Val Val Val Ser Ala Thr His Pro Thr Leu Pro Ser Ala His
    450                 455                 460

Gln Pro Pro Val Ile Pro Ala Thr His Pro Ala Leu Ser Arg Asp His
465                 470                 475                 480

Gln Ile Pro Val Ile Ala Ala Asn Tyr Pro Asp Leu Pro Ser Ala Tyr
                485                 490                 495

Gln Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser His Ser Ala Gln Pro Pro Ala His
            500                 505                 510

Gln Pro Pro Met Ile Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Leu Phe Pro Ala His
        515                 520                 525

Gln Ser Pro Met Phe Pro Asp Thr Arg Val Ala Gly Thr Gln Thr Thr
    530                 535                 540

Thr His Leu Pro Gly Ile Pro Pro Asn His Ala Pro Leu Val Thr Thr
545                 550                 555                 560

Leu Gly Ala Gln Leu Pro Pro Gln Ala Pro Asp Ala Leu Val Leu Arg
                565                 570                 575

Thr Gln Ala Thr Gln Leu Pro Ile Ile Pro Thr Ala Gln Pro Ser Leu
            580                 585                 590

Thr Thr Thr Ser Arg Ser Pro Val Ser Pro Ala His Gln Ile Ser Val
        595                 600                 605

Pro Ala Ala Thr Gln Pro Ala Ala Leu Pro Thr Leu Leu Pro Ser Gln
    610                 615                 620
```

Ser Pro Thr Asn Gln Thr Ser Pro Ile Ser Pro Thr His Pro His Ser
625 630 635 640

Lys Ala Pro Gln Ile Pro Arg Glu Asp Gly Pro Ser Pro Lys Leu Ala
645 650 655

Leu Trp Leu Pro Ser Pro Ala Pro Thr Ala Ala Pro Thr Ala Leu Gly
660 665 670

Glu Ala Gly Leu Ala Glu His Ser Gln Arg Asp Asp Arg Val Asn Asp
675 680 685

Asp Asp Asp Lys Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser
690 695 700

Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly
705 710 715 720

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met
725 730 735

Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
740 745 750

Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
755 760 765

His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile
770 775 780

Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
785 790 795 800

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile
805 810 815

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val
820 825 830

Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser
835 840 845

Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu
850 855 860

Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro

865 870 875 880

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met
885 890 895

Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg
900 905 910

His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser
915 920 925

Pro Gly Lys
930

<210> 45
<211> 1380
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 45
atggcaccac tgtgcccaag cccatggctg ccactgctga tcccagcacc agcaccagga 60

ctgaccgtgc agctgctgct gagcctgctg ctgctggtgc ccgtgcaccc ccagcggctg 120

ccccggatgc aggaggacag ccccctgggc ggcggcagca gcggcgagga cgacccccctg 180

ggcgaggagg acctgcccag cgaggaggac agcccccggg aggaggaccc ccccggagaa 240

gaggacctgc ccggcgagga ggacctgcca ggagaggagg acctgccaga ggtgaagcca 300

aagagcgagg aggagggaag cctgaagctg gaggacctgc caaccgtgga ggcaccaggc 360

gacccacagg agccccagaa caacgcccac cgggacaagg agggcgacga ccagagccac 420

tggagatacg gaggcgaccc accatggcca cgggtgagcc cagcatgcgc aggacggttc 480

cagagccccg tggacatccg gccccagctg gccgccttct gccccgccct gcggcccctg 540

gagctgctgg gcttccagct gccccccctg cccgagctgc ggctgcggaa caacggccac 600

agcgtgcagc tgaccctgcc ccccggcctg gagatggccc tgggccccgg ccgggagtac 660

cgggccctgc agctgcacct gcactggggc gccgccggcc ggcccggcag cgagcacacc 720

gtggagggac acaggttccc agcagagatc cacgtggtgc acctgagcac cgcattcgca 780

agggtggacg aggcactggg aaggccagga ggactggcag tgctggcagc cttcctggag 840

gagggaccag aggagaacag cgcatacgag cagctgctga gccggctgga ggagatcgca 900

gaggagggaa gcgagaccca ggtgccaggc ctggacatca gcgcactgct gccaagcgac 960

ttcagccggt acttccagta cgagggcagc ctgaccaccc ccccctgcgc ccagggcgtg 1020

atctggaccg tgttcaacca gaccgtgatg ctgagcgcaa agcagctgca caccctgagc 1080

gacaccctgt ggggaccagg cgacagccgg ctgcagctga acttcagggc aacccagccc 1140

ctgaacggaa gagtgatcga ggcaagcttc ccagcaggag tggacagcag cccaagggca 1200

gcagagccag tgcagctgaa cagctgcctg gcagcaggcg acatcctggc actggtgttc 1260

ggactgctgt tcgcagtgac cagcgtggcc ttcctggtgc agatgcggcg gcagcaccgg 1320

cggggcacca agggcggcgt gagctaccgg cccgccgagg tggccgagac cggcgcctga 1380

<210> 46
<211> 459
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 46
Met Ala Pro Leu Cys Pro Ser Pro Trp Leu Pro Leu Leu Ile Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Leu Thr Val Gln Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu
20 25 30

Val Pro Val His Pro Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro
35 40 45

Leu Gly Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp
50 55 60

Leu Pro Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu
65 70 75 80

Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro
85 90 95

Glu Val Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp
100 105 110

Leu Pro Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn
115 120 125

Ala His Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly
130 135 140

Gly Asp Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe
145 150 155 160

Gln Ser Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala
165 170 175

Leu Arg Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu
180 185 190

Leu Arg Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro
195 200 205

Gly Leu Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln
210 215 220

Leu His Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr
225 230 235 240

Val Glu Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser
245 250 255

Thr Ala Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu
260 265 270

Ala Val Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu Asn Ser Ala
275 280 285

Tyr Glu Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala Glu Glu Gly Ser
290 295 300

Glu Thr Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala Leu Leu Pro Ser Asp
305 310 315 320

Phe Ser Arg Tyr Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys
325 330 335

Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn Gln Thr Val Met Leu Ser
340 345 350

Ala Lys Gln Leu His Thr Leu Ser Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp
355 360 365

Ser Arg Leu Gln Leu Asn Phe Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg
370 375 380

Val Ile Glu Ala Ser Phe Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala
385 390 395 400

Ala Glu Pro Val Gln Leu Asn Ser Cys Leu Ala Ala Gly Asp Ile Leu
405 410 415

Ala Leu Val Phe Gly Leu Leu Phe Ala Val Thr Ser Val Ala Phe Leu
420 425 430

Val Gln Met Arg Arg Gln His Arg Arg Gly Thr Lys Gly Gly Val Ser
435 440 445

Tyr Arg Pro Ala Glu Val Ala Glu Thr Gly Ala
450 455

<210> 47
<211> 1203
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 47
atgggctgga gctgcatcat cctgttcctg gtggcaaccg caaccggagt gcacagccag 60

aggctgccac ggatgcagga ggacagcccc ctgggcggcg gcagcagcgg cgaggacgac 120

cccctgggcg aggaggacct gcccagcgag gaggacagcc caagggagga ggacccacca 180

ggagaggagg acctgcctgg cgaggaggac ctgcctgggg aggaggacct gccagaggtg 240

aagccaaaga gcgaagagga gggaagcctg aagctggagg acctgccaac cgtggaggca 300

ccaggcgacc cacaggagcc ccagaacaac gcccaccggg acaaggaggg cgacgaccag 360

agccactgga gatacggagg cgacccacca tggccacggg tgagcccagc atgcgcagga 420

cggttccaga gccccgtgga catccggccc cagctggccg ccttctgccc cgccctgcgg 480

cccctggagc tgctgggctt ccagctgccc cccctgcccg agctgcggct gcggaacaac 540

ggccacagcg tgcagctgac cctgcccccc ggcctggaga tggccctggg ccccggccgg 600

gagtaccggg ccctgcagct gcacctgcac tggggcgccg ccggccggcc cggcagcgag 660

cacaccgtgg agggacacag gttcccagca gagatccacg tggtgcacct gagcaccgca 720

ttcgcaaggg tggacgaggc actgggaagg ccaggaggac tggcagtgct ggcagccttc 780

ctggaggagg gaccagagga gaacagcgca tacgagcagc tgctgagccg gctggaggag 840

atcgcagagg agggaagcga gacccaggtg ccaggcctgg acatcagcgc actgctgcca 900

agcgacttca gccggtactt ccagtacgag ggcagcctga ccacccccc ctgcgcccag 960

ggcgtgatct ggaccgtgtt caaccagacc gtgatgctga gcgcaaagca gctgcacacc 1020

ctgagcgaca ccctgtgggg accaggcgac agccggctgc agctgaactt cagggcaacc 1080

cagcccctga acggaagagt gatcgaggca agcttcccag caggagtgga cagcagccca 1140

agggcagcag agccagtgca gctgaacagc tgcctggccg gccaccacca ccaccaccac 1200

tga 1203

<210> 48
<211> 400
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 48
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro Leu Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp Leu Pro
35 40 45

Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu Glu Asp
50 55 60

Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp Leu Pro
85 90 95

Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn Ala His
100 105 110

Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly Gly Asp
115 120 125

Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe Gln Ser
130 135 140

Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala Leu Arg
145 150 155 160

Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu Leu Arg
165 170 175

Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro Gly Leu
180 185 190

Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Leu His
195 200 205

```
Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr Val Glu
    210                 215                 220

Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu Ala Val
                245                 250                 255

Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu Asn Ser Ala Tyr Glu
            260                 265                 270

Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala Glu Glu Gly Ser Glu Thr
        275                 280                 285

Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala Leu Leu Pro Ser Asp Phe Ser
    290                 295                 300

Arg Tyr Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln
305                 310                 315                 320

Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn Gln Thr Val Met Leu Ser Ala Lys
                325                 330                 335

Gln Leu His Thr Leu Ser Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp Ser Arg
            340                 345                 350

Leu Gln Leu Asn Phe Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg Val Ile
        355                 360                 365

Glu Ala Ser Phe Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala Ala Glu
    370                 375                 380

Pro Val Gln Leu Asn Ser Cys Leu Ala Gly His His His His His His
385                 390                 395                 400
```

<210> 49
<211> 1041
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 49
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagcgaa 60

gtggagaaga cagcctgtcc ttcaggcaag aaggcccgcg agatagacga gagcctcatc 120

ttctacaaga agtgggagct ggaagcctgc gtggatgcgg ccctgctggc cacccagatg 180

gaccgcgtga acgccatccc cttcacctac gagcagctgg acgtcctaaa gcataaactg 240

gatgagctct acccacaagg ttaccccgag tctgtgatcc agcacctggg ctacctcttc 300

ctcaagatga gccctgagga cattcgcaag tggaatgtga cgtccctgga gaccctgaag 360

gctttgcttg aagtcaacaa agggcacgaa atgagtcctc aggtggccac cctgatcgac 420

cgctttgtga agggaagggg ccagctagac aaagacaccc tagacaccct gaccgccttc 480

taccctgggt acctgtgctc cctcagcccc gaggagctga gctccgtgcc ccccagcagc 540

atctgggcgg tcaggcccca ggacctggac acgtgtgacc caaggcagct ggacgtcctc 600

tatcccaagg cccgccttgc tttccagaac atgaacgggt ccgaatactt cgtgaagatc 660

cagtccttcc tgggtggggc ccccacggag gatttgaagg cgctcagtca gcagaatgtg 720

agcatggact tggccacgtt catgaagctg cggacggatg cggtgctgcc gttgactgtg 780

gctgaggtgc agaaacttct gggaccccac gtggagggcc tgaaggcgga ggagcggcac 840

cgcccggtgc gggactggat cctacggcag cggcaggacg acctggacac gctggggctg 900

gggctacagg gcggcatccc caacggctac ctggtcctag acctcagcat gcaagaggcc 960

ctctcgggga cgccctgcct cctaggacct ggacctgttc tcaccgtcct ggcactgctc 1020

ctagcctcca ccctggcctg a 1041

<210> 50
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 50
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala
20 25 30

Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu
35 40 45

Ala Cys Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn
50 55 60

Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu
65 70 75 80

```
Asp Glu Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu
                85                  90                  95

Gly Tyr Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn
            100                 105                 110

Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly
        115                 120                 125

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

Gly Arg Gly Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Pro Gly Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val
                165                 170                 175

Pro Pro Ser Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys
            180                 185                 190

Asp Pro Arg Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe
        195                 200                 205

Gln Asn Met Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu
    210                 215                 220

Gly Gly Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val
225                 230                 235                 240

Ser Met Asp Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu
                245                 250                 255

Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu
            260                 265                 270

Gly Leu Lys Ala Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu
        275                 280                 285

Arg Gln Arg Gln Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly
    290                 295                 300

Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala
305                 310                 315                 320

Leu Ser Gly Thr Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
```

Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
340 345

<210> 51
<211> 1416
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 51
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag 60

tcggtgaagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct caatagctat gcgatgatct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatacatcgg attcattact actggtggta ccacatacta cgcgagctgg 240

gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa gctcacccgt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atcgggttaa aagctacgat 360

gactatggtg atttagatgc tttcgagccc tggggcccag gcaccctggt caccatctcc 420

tcagcatcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat 1140

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttctta tattcaaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acgcagaaga gcctctccct gtctcccggg aaatga 1416

<210> 52
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 52
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Phe Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Leu Thr Arg Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Arg Val Lys Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Asp Ala Phe
115 120 125

Glu Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

```
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
    210                 215                 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225                 230                 235                 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
                245                 250                 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            260                 265                 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        275                 280                 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    290                 295                 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305                 310                 315                 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                325                 330                 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            340                 345                 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        355                 360                 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
    370                 375                 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385                 390                 395                 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                405                 410                 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            420                 425                 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        435                 440                 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    450                 455                 460
```

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 53
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 53
atgggttgga gttgcatcat tctgttcctg gtggccacag ctactggcgt gcactcacag 60

gtgcagctgg tggagtccgg aggaggactg gtgcagccag gtggctctct gcgactgtct 120

tgtagtgctt caggcttttc cctgaacagc tacgctatga tctgggtcag gcaggcacct 180

ggcaagggcc tggaatatat cggattcatt accacaggag ggactaccta ctatgccgac 240

tccgtgaagg ggagattcac tatctctcgc gataacagta agaataccct gtacctgcag 300

atgaatagcc tgagagcaga ggacacagcc gtgtactatt gcgccaggga tcgggtgaaa 360

tcttacgacg attatggaga cctggatgct ttcgaaccat ggggacaggg gaccctggtg 420

acagtgtcca gcgcatccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 480

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 660

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720

aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 780

ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 900

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 960

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1020

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcttat attcaaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctcccggga aatga 1425

<210> 54
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 54
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Ser Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Phe Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Val Lys Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu
115 120 125

Asp Ala Phe Glu Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
145 150 155 160

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
    210                 215                 220

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225                 230                 235                 240

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
                245                 250                 255

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
            260                 265                 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
        275                 280                 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
    290                 295                 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305                 310                 315                 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
                325                 330                 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
            340                 345                 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
        355                 360                 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
    370                 375                 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385                 390                 395                 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
                405                 410                 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
            420                 425                 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
        435                 440                 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
    450                 455                 460
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 55
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 55
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcggtggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt cagtagcagc tactggggat gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc ctgagtggat cgcatgcatt tatggtggta gtagtggtac cacttattac 240

ccgaactggg cgaaaggccg attctccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg 300

caaatggcca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag agtgactaat 360

ggtggtgatt gggattttaa attgtggggc ccaggcaccc tggtcaccat ctcctcagca 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 660

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 720

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 780

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacccctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cttatattca aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380

aagagcctct ccctgtctcc cgggaaatga 1410

<210> 56
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 56
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

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

Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Gly Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Pro Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Ala Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Val Thr Asn Gly Gly Asp Trp Asp Phe Lys Leu
115 120 125

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
    210                 215                 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
                245                 250                 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460
```

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 57
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 57
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag 60

tcggtggagg agtccagggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gaatcgacct cagtaattat gcaatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcattagt agtaatgata agacatggta cgcgagctgg 240

gtgaaaggcc ggttcaccat ctcaaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagctgctat gcctggtggt 360

ttaaagaatg ctttcgatcc ctggggccca ggcaccctgg tcaccgtctc ttcagcatcc 420

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 480

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 540

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 600

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gcccaaatct 720

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 780

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 960

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1080

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1140

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260

tccgacggct ccttcttctt atattcaaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgtctcccgg gaaatga 1407

<210> 58
<211> 468
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 58
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro Trp
115 120 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

```
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
    210                 215                 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
                245                 250                 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            260                 265                 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        275                 280                 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    290                 295                 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            340                 345                 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        355                 360                 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    370                 375                 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385                 390                 395                 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                405                 410                 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            420                 425                 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        435                 440                 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    450                 455                 460
```

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 59
<211> 1413
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 59
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtccagctgc tggaatcagg gggaggactg gtgcagcccg gagggtcact gcgactgtct 120

tgtgccgctt caggcattga tctgtctaac tacgctatga cttgggtgag gcaggcaccc 180

ggcaagggac tggagtgggt cggaatcatt agctccaatg acaagacctg gtacgccgat 240

tcagtgaaag gccggttcac catctctaga gacaacagta agaatacact gtatctgcag 300

atgaacagcc tgcgggcaga agatacagcc gtctactatt gcgctaaagc cgctatgcct 360

ggcggactga agaacgcatt tgatccttgg ggacagggaa ctctggtcac cgtctcatct 420

gcatccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 1140

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcttatat tcaaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa tga 1413

<210> 60
<211> 470
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 60
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu
35 40 45

Ser Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Gly Ile Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr Trp Tyr Ala Asp
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Lys Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp
115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

```
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    210                 215                 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225                 230                 235                 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
                245                 250                 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
    370                 375                 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
    450                 455                 460
```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 61
<211> 1419
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 61
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

accgtctctg gaatctccct cagtagcgat gcaataagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctcg aatacatcgg aatcattaat ggtggtggta acacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gcattcaaca tggtggtggt 360

aatagtgatt attattatta cggcatggac ctctggggcc caggcaccct ggtcactgtc 420

tcttcagcat ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ttatattcaa agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc gggaaatga 1419

<210> 62
<211> 472
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 62
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Asp Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

```
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460
```

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 63
<211> 1428
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 63
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa 60

gtccaactgg tggaaagcgg gggaggactg gtgcagccgg gcggatccct ccggctgtca 120

tgtgctgcat cgggaatttc cctctcctcc gacgcgatta gctgggtcag acaggccccc 180

ggaaaggggc tggagtacat cggtatcatc aacggcggcg gaaacaccta ctacgcctcc 240

tgggccaagg gccgcttcac catctcgcgg cataattcca agaacactct gtacttgcaa 300

atgaactccc tgagggccga ggacaccgcc gtgtactact gcgcgcgcgg catccagcac 360

ggtggtggaa acagcgacta ctactactat gggatggatc tgtggggcca gggaactctt 420

gtgaccgtgt cgtcagcatc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 480

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 600

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 660

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 780

gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttct tatattcaaa gctcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcccg ggaaatga 1428

<210> 64
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 64
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Ser Leu
35 40 45

Ser Ser Asp Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Ile Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

```
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
    210                 215                 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225                 230                 235                 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
```

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 65
<211> 1404
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 65
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactat gcaatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctag aatacatcgg aatcattagt actggcggta tcacatacta tatggactcg 240

gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtggcagaa atgctggtgg tagttatatt 360

ttctattatt ttgacttgtg gggccaaggc accctggtca ctgtctcttc agcatccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcttata ttcaaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctcccgggaa atga 1404

<210> 66
<211> 467
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 66
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Met Asp Ser
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly
100 105 110

Arg Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

```
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            260                 265                 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        275                 280                 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    290                 295                 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305                 310                 315                 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            340                 345                 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        355                 360                 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385                 390                 395                 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            420                 425                 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460
```

Pro Gly Lys
465

<210> 67
<211> 1404
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 67
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcgttggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactat gcaatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctag aatacatcgg aatcattagt actggcggta tcacatacta tatggactcg 240

gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtggcagaa atgctggtgg tagttatatt 360

ttctattatt tcgacttgtg gggccaaggg accctcgtca ctgtctcttc agcatccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcttata ttcaaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctcccgggaa atga 1404

<210> 68
<211> 467
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 68
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Met Asp Ser
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly
100 105 110

Arg Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

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

450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 69
<211> 1389
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 69
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc gcgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtagttac cacatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcgg aggcattact gctatgagtc gcacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tccatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg aacctggttt tgttagtaac 360

atctggggcc caggcaccct ggtcaccgtc tccttagcat ccaccaaggg cccatcggtc 420

ttcccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg 480

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 540

ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 600

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 660

cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 720

tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccccа 780

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 840

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 900

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 960

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1020

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1080

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1140

acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1200

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1260

ttatattcaa agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1320

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc 1380

gggaaatga 1389

<210> 70
<211> 462
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 70
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Ala Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Gly Ile Thr Ala Met Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val His Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Glu Pro Gly Phe Val Ser Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Leu Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
195 200 205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
260 265 270

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
275 280 285

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
290 295 300

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
305 310 315 320

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
325 330 335

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
340 345 350

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
355 360 365

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
370 375 380

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
385 390 395 400

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 71
<211> 1404
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 71
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtagctat gcaatgggct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcgg aaccattagt actggtggta ttacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag tgggtagtag tggttatctt 360

ttctacttct ttaacttgtg gggccaaggc accctcgtca ctgtctcctc agcatccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcttata ttcaaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctcccgggaa atga 1404

<210> 72

<211> 467
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 72
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Thr Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Val Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Phe Tyr Phe Phe Asn Leu Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 73
<211> 1419
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 73
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag 60

tcggtgaagg agtccagggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtaggtat acattgatct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcatagat agtagtagta gtgcatacta cgcgaggtgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag acagagtcct aagctacgat 360

gactatggtg atttgcccga tggtttcgat ccctggggcc caggcaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcat ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ttatattcaa agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc gggaaatga 1419

<210> 74

<211> 472
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 74

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

Val	His	Ser	Gln	Ser	Val	Lys	Glu	Ser	Arg	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro
			20					25					30		

Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser
		35					40					45			

Arg	Tyr	Thr	Leu	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
	50					55					60				

Trp	Ile	Gly	Ile	Ile	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Trp
65					70					75					80

Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu
				85					90					95	

Lys	Ile	Thr	Ser	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala
			100					105					110		

Arg	Asp	Arg	Val	Leu	Ser	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro	Asp	Gly
		115					120					125			

Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser
	130					135					140				

Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
145					150					155					160

Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro
				165					170					175	

Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val
			180					185					190		

His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser
		195					200					205			

Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile
	210					215					220				

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 75
<211> 1428
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 75
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa 60

gtgcagctgg tcgaatctgg aggaggactg gtgcagcctg gagggagcct gagactgagt 120

tgcgcagcaa gcgggtttag cctgtcccga tacaccctga tctgggtgag acaggccccc 180

ggcaagggac tggagtgggt ctctatcatt gacagctcct ctagtgccta ctatgctgat 240

agtgtgaagg gcaggttcac catttcacgc gacaacgcta aaaatagcct gtatctgcag 300

atgaactccc tgcgggcaga agacacagcc gtgtactatt gcgcacggga tagagtcctg 360

agctacgacg attatgggga cctgcctgac ggctttgatc cttggggaca gggaactctg 420

gtgacagtga gcagcgcatc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 480

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 600

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 660

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 780

gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttct tatattcaaa gctcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcccg ggaaatga 1428

<210> 76

<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 76
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Arg Tyr Thr Leu Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Ile Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
85 90 95

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu
115 120 125

Pro Asp Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 77
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 77
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60

ctcgtgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aattgccagg ccagtcagag cattagtagc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca agctcctgat ctattatgca tccactctgg cgtctggggt cccatcgcgg 240

ttcaaaggca gtggctctgg gacagagttc actctcacca tcaccggcgt gcagtgtgac 300

gatgctgcca cttactactg tctaggtgtt tatggttata gttttgatga tggtattgct 360

ttcggcggag ggaccgagct ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 78
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 78
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 79
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 79
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta tttctagtct gcagtgcgac 300

gatttcgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 80
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 80
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 81
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 81
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatttcgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 82
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 82

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
            20                  25                  30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
        35                  40                  45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
    50                  55                  60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
                85                  90                  95

Val Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
            100                 105                 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
    130                 135                 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
            180                 185                 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
        195                 200                 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
    210                 215                 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

225 230 235

<210> 83
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 83
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta tttctagtct gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 84
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 84
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 85
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 85
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 86
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 86
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 87
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 87
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttcaaaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 88
<211> 237
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 88
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 89
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 89
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccgtg tccgctgcag tgggaggtac agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 90
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 90
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 91
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 91
atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttctcaggtt ccggcagcgg aactgagttt acactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

tttggcggag ggacagagct ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480

aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc 600

accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact 660

catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga 714

<210> 92
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 92
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 93
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 93
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

attcagatga ctcagtcccc ctcctccctt tcggcctccg tcggcgaccg cgtgaccatt 120

acctgtcaag ccagccagtc catctcctcc tacttggcct ggtaccaaca gaagccagga 180

aaagctccta agctgctcat ctactacgcc tccactctgg cgtctggtgt cccgtcacgg 240

ttcagcgggt ccggatcagg aactgacttc accctgacga tcagcagcct ccagtgcgag 300

gattttgcga cctactactg cctgggggtg tatggttact cgttcgacga tggaatcgca 360

ttcggctcgg gcaccaaggt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 94
<211> 237

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 94
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

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

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 95
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 95
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

attgtgatga cccagactcc tctctccctg cccgtgactc ctggagaacc cgcctcgatc 120

tcatgtcaag cgtcgcagag catctcctca tacttggctt ggtacctcca aaagccgggc 180

cagagcccac agcttctgat ctattacgcc tccaccctgg cctcgggcgt gccggatcgg 240

ttttccggtt ctggaagcgg aaccgacttc accctgaaaa tctcccgcgt ggagtgcgag 300

gacgtgggcg tgtactactg cctgggagtc tacgggtact ccttcgatga cggcattgca 360

ttcgggtccg gtaccaaggt cgaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 96
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

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

50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
85 90 95

Val Glu Cys Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 97
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 97
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa 60

attgtgctca ctcaatcccc tgccaccctt tccttgtccc ccggcgaaag agccactctg 120

tcatgtcaag ccagccagtc gatctcctct tacctggctt ggtaccagca gaagccagga 180

caggcaccgc gcctgctgat ctactacgcg tcgaccctcg cctcgggaat cccggcccgg 240

ttcagcggat caggctccgg taccgacttc actctgacca ttagctccct ggagtgcgag 300

gacttcgcgg tgtattactg cctgggggtg tacggctact ccttcgatga cggaatcgcc 360

tttgggagcg gtaccaaggt cgagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 98
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 98
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Glu Cys Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 99
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 99
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

atcgtgatga cccaaagccc tgactccctt gccgtgtcac tcggagaacg cgccaccatc 120

aactgtcaag cgtcgcagtc catctcctca tacctggcct ggtatcagca gaaaccgggg 180

cagccgccaa agctgctgat ctactacgct tccactctgg cctccggcgt gcccgatcgg 240

ttctccggat cgggctccgg caccgacttt actctgacca ttagcagcct ccagtgcgag 300

gacgtggcgg tgtactactg cttgggtgtc tacggatact ccttcgacga cgggatcgca 360

ttcggttcgg gaaccaaggt cgagattaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 100
<211> 237

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 100
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 101
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 101
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa 60

atcgtcttga cccaaagccc tgacttccaa tccgtgaccc ccaaggaaaa ggtcaccatc 120

acgtgtcagg cctcccagtc aatttcctcg taccttgcgt ggtaccagca gaagccagac 180

cagtccccga agctcctgat taagtacgca tccaccctgg ctagcggagt gccgagccgg 240

ttctcgggat ccggctctgg aactgacttc actctgacca tcaactcgct cgagtgcgaa 300

gatgccgcca cttactattg cctgggggtg tacgggtact catttgacga tggcatcgcc 360

ttcggctccg gtaccaaagt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 102
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 102
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
20 25 30

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys

50 55 60

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser
85 90 95

Leu Glu Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 103
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 103
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

gtcgtgatga ctcaaagccc cgcattcctt tccgtgactc ctggagaaaa ggtcaccatc 120

acctgtcaag ccagccagtc catttcgtcc tacttggcct ggtatcagca gaagccagac 180

caggccccga agctgctgat taagtacgcc tccaccctgg ccagcggagt gccgtcacgg 240

ttctccgggt ccggctcagg aaccgacttc acgttcacca tctcgtccct cgagtgcgaa 300

gatgctgcga cttactactg cctgggcgtg tacggttact cgtttgatga cggcatcgcg 360

ttcgggtctg gaaccaaagt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 104
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 104
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val
20 25 30

Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Glu Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 105
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 105
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

atcgtcctca ctcaatcccc cgcttcactc gccgtgtccc ctggtcaacg cgccaccatt 120

acgtgtcagg cgtcccagtc catttcgagc taccttgcat ggtaccagca gaagcctgga 180

cagcccccga aactgctgat ctattacgcc tccaccttgg cctcgggagt gccagcgcgg 240

tttagcggtt cgggctccgg cactgacttc actctgacca tcaacccggt ggagtgcgaa 300

gataccgcca actactactg cctgggggtg tacggatact cattcgacga cgggatcgcc 360

ttcggaagcg gcaccaaggt cgaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 106
<211> 237

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 106
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro
85 90 95

Val Glu Cys Glu Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 107
<211> 711
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 107
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgag 60

ctcgtgatga cccagactcc agcctctgtg gaggtagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagag cattaatacc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca agctcctgat ctacagggca tccactctgg catctggggt cccatcgcgg 240

ttcaaaggca gtggatctgg gacagagttc actctcacca ttagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcca cttactactg tcaacagagt gttcgtgtta ttgatgttga taatactttc 360

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgttg a 711

<210> 108
<211> 236
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 108
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys

50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Arg
100 105 110

Val Ile Asp Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 109
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 109
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60

ctcgtgatga cccagactcc atcctacacg tctgcagctg tgggagacac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagac cattggtggt agcgacttat cctggtatca gcagaaacca 180

gggcagcctc ccaaactcct gatctggtat gcaaccaatc tgccatctgg ggtcccatcg 240

cggttcagtg gcagtagatc tgggacagag tacactctca ccatcagcgg cgtgcagtgt 300

gaggatgctg ccacctacta ctgtctaggt ggttatgctg ctgcttctta cagaactgct 360

ttcggcggag ggaccgaggt ggtcgtcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 110
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 110
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Tyr Thr Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Trp Tyr Ala Thr Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Gly Val Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr
100 105 110

Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
115 120 125

Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 111
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 111
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga cccagagccc ttccttcctg tcagccagcg tcggggatag agtcacaatc 120

acttgccagg ccagccagac cattggcggg agcgacctgt cctggtacca gcagaagccc 180

ggaaaagccc ctaagctgct gatctactat gctacaaacc tgccatctgg cgtgcccagc 240

cggttctctg gaagtggctc agggactgac tttaccctga caattagctc cctgcagtgc 300

gaggatttcg ccacctacta ttgtctgggg ggctatgccg ccgcaagcta ccgcaccgcc 360

ttcggaggag gaactaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 112
<211> 237

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 112
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Thr Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr
100 105 110

Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 113
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 113
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga ctcagagccc ttccttcctg tccgcttccg tcggggatcg ggtcacaatc 120

acttgccagg cctcacagac tattggcggg agcgacctgt cctggtacca gcagaagccc 180

ggaaaagcac ctaagctgct gatctactat gccacaaacc tgccatctgg cgtgcccagc 240

cggttctctg gaagtggctc agggactgac tttaccctga caattagctc cctgcagtgc 300

gaggatgccg ctacctacta ttgtctgggg ggctacgccg ccgcttcata caggaccgcc 360

ttcggaggag gaactaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 114
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 114
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Thr Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr
100 105 110

Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 115
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 115
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgaa 60

gtgttgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggagacac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagag cattagtagt gtcttgtcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca agctcctgat ctatctggca tccactctgg catctggggt cccatcgcgg 240

ttcagcggca gtagatctgg gacagagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgac 300

gatgctgcca cttactactg tcaaaccaat tatggtacta gtagtagtaa ttatggtttt 360

gctttcggcg gagggaccga ggtggtcgtc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga 717

<210> 116
<211> 238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 116
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val
115 120 125

Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 117
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 117
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc 120

acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg 180

aaagcaccca agctgctgat ctacttggcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg 240

ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctcacca tctcgagcct tcagtgcgag 300

gacttcgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt 360

gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga 717

<210> 118
<211> 238

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 118
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 119
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 119
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc 120

acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg 180

aaagcaccca agctgctgat ctacttggcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg 240

ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctcacca tctcgagcct tcagtgcgag 300

gacgccgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt 360

gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga 717

<210> 120
<211> 238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 120
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 121
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 121
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60

attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc 120

acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg 180

aaagcaccca agctgctgat ctacttggcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg 240

ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctcacca tctcgagcct tcagtgcgag 300

gacatcgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt 360

gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga 717

<210> 122
<211> 238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 122
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 123
<211> 705
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 123
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgca 60

ttcgaattga cccagactcc atcctccgtg gaggcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagag catttacagt tatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca agctcctgat ctattctgca tccactctgg catctggggt ctcatcgcgg 240

ttcagaggca gtggatctgg gacagaatac actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcca cttactactg tcaaacctat tatgatattg ttactagtac tttcggcgga 360

gggaccgagg tggtcgtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 124
<211> 234

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 124
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg
65 70 75 80

Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Asp
100 105 110

Ile Val Thr Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 125
<211> 705
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 125
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgca 60

ttcgaattga cccagactcc atcctccgtg gaggcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagag catttacagt tatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca agctcctgat ctattctgca tccactctgg catctggggt ctcatcgcgg 240

ttcagaggca gtggatctgg gacagaatac attctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcca cttactactg tcaaacctat tatgatattg ttactagtac tttcggcgga 360

gggaccgagg tggtggtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 126
<211> 234
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 126
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

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

50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg
65 70 75 80

Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ile Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Asp
100 105 110

Ile Val Thr Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 127
<211> 705
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 127
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgcc 60

gtcgtgctga cccagactgc atcccccgtg tctggagttg tgggaggcac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagaa catttacagc aatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcgtccca agctcctgat gtatgatgca tccactctgg catctggggt cccatcgcgg 240

ttcaaaggca gtggatctgg gacacagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcca cttactactg tcaaagtatt agtagtgttg acaataatgt tttcggcgga 360

gggaccgagg tggtggtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 128
<211> 234
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 128
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Gly
20 25 30

Val Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile
35 40 45

Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ile Ser Ser
100 105 110

Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 129
<211> 705
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 129
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgta 60

ttcgaattga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aggtgccagg ccagtcagaa cattaagagc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcctccca aactcctgat ctatgaagca tccattctgg catctggggt ctcatcgcgg 240

ttcaaaggca gtggatctgg gacagagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcca cttactactg tcaaagctat tatgctgcta gtagtaatgc tttcggcgga 360

gggaccgagg tggtggtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 130

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 130
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Val Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile
35 40 45

Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg
65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ala
100 105 110

Ala Ser Ser Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 131
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 131
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60

ctcgtgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120

aattgccagg ccagtcagag cattagtaac tacttatcct ggtatcagca gaaaccagga 180

cagcctccca agctcctgat ctttgctgca tccaaactgg catcttgggt cccaaagcgg 240

ttcagtggca gcagatctgg gatagaatac actctcacca ttagcggcgt gcagtgtgac 300

gatgctgcca cttacttctg tctaggagtt tatagtatta gtactgatga tggagctgct 360

ttcggcggag ggaccgaggt ggtcgtcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 132
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 132
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Trp Val Pro Lys Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ile Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gly Val Tyr Ser
100 105 110

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
115 120 125

Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 133
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 133
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga cccagtctcc ttcctccctg tccgcttccg tcggcgatag agtcacaatc 120

acttgccagg cttcccagag catcagcaac tacctgtcct ggtatcagca gaagcccggc 180

aaagcaccta agctgctgat ctacgccgct tctaaactgg caagcggagt gccaagccgg 240

ttctctggaa gtgggtcagg aactgacttt accctgacaa ttagctccct gcagtgcgag 300

gatttcgcta cctactattg tctgggcgtc tattcaatct caactgacga cggagccgca 360

ttcggagggg gcaccaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 134
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 134
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser
100 105 110

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser

130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 135
<211> 714
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 135
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga cccagagccc ttcctccctg tccgctagtg tcggggatag agtgaccatt 120

acttgccagg ccagccagag cattagcaac tacctgtcct ggtatcagca gaagcccggc 180

aaagctccta agctgctgat ctacgccgct tctaaactgg caagcggagt gccaagccgg 240

ttctctggaa gtgggtcagg aactgacttt accctgacaa ttagctccct gcagtgcgag 300

gatgcagcca cctactattg tctgggcgtc tactcaatct caaccgacga cggagctgct 360

tttggagggg gcactaaggt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 136

<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 136
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser
100 105 110

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 137
<211> 993
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 137
gcatccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcttatat tcaaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa tga 993

<210> 138
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 138
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> 139
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 139
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 140
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 141
<211> 972
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 141
gggcaaccta aggctccatc agtcttccca ctggcccccт gctgcgggga cacacccagc 60

tccacggtga ccctgggctg cctggtcaaa ggctacctcc cggagccagt gaccgtgacc 120

tggaactcgg gcaccctcac caatggggta cgcaccttcc cgtccgtccg gcagtcctca 180

ggcctctact cgctgagcag cgtggtgagc gtgacctcaa gcagccagcc cgtcacctgc 240

aacgtggccc acccagccac caacaccaaa gtggacaaga ccgttgcacc ctcgacatgc 300

agcaagccca cgtgcccacc ccctgaactc ctgggggggac cgtctgtctt catcttcccc 360

ccaaaaccca aggacaccct catgatctca cgcacccccg aggtcacatg cgtggtggtg 420

gacgtgagcc aggatgaccc cgaggtgcag ttcacatggt acataaacaa cgagcaggtg 480

cgcaccgccc ggccgccgct acgggagcag cagttcaaca gcacgatccg cgtggtcagc 540

accctcccca tcacgcacca ggactggctg aggggcaagg agttcaagtg caaagtccac 600

aacaaggcac tcccggcccc catcgagaaa accatctcca aagccagagg gcagcccctg 660

gagccgaagg tctacaccat gggccctccc cgggaggagc tgagcagcag gtcggtcagc 720

ctgacctgca tgatcaacgg cttctaccct tccgacatct cggtggagtg ggagaagaac 780

gggaaggcag aggacaacta caagaccacg ccggccgtgc tggacagcga cggctcctac 840

ttcctctaca acaagctctc agtgcccacg agtgagtggc agcggggcga cgtcttcacc 900

tgctccgtga tgcacgaggc cttgcacaac cactacacgc agaagtccat ctcccgctct 960

ccgggtaaat ga 972

<210> 142

<211> 323
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 142
Gly Gln Pro Lys Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly
1 5 10 15

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Ser Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys
65 70 75 80

Asn Val Ala His Pro Ala Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Ala
85 90 95

Pro Ser Thr Cys Ser Lys Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

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

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

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

Arg Thr Ala Arg Pro Pro Leu Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile
165 170 175

Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Thr His Gln Asp Trp Leu Arg Gly
180 185 190

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val His Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205

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

Tyr Thr Met Gly Pro Pro Arg Glu Glu Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser
225 230 235 240

Leu Thr Cys Met Ile Asn Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu
245 250 255

Trp Glu Lys Asn Gly Lys Ala Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Asn Lys Leu Ser Val
275 280 285

Pro Thr Ser Glu Trp Gln Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met
290 295 300

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser
305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 143
<211> 315
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 143
ggtgatccag ttgcacctac tgtcctcatc ttcccaccat ctgctgatct tgtggcaact 60

ggaacagtca ccatcgtgtg tgtggcgaat aaatactttc ccgatgtcac cgtcacctgg 120

gaggtggatg gcaccaccca aacaactggc atcgagaaca gtaaaacacc gcagaattct 180

gcagattgta cctacaacct cagcagcact ctgacactga ccagcacaca gtacaacagc 240

cacaaagagt acacctgcaa ggtgacccag ggcacgacct cagtcgtcca gagcttcaat 300

aggggtgact gttag 315

<210> 144
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 144

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

Leu Val Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr
20 25 30

Phe Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr
35 40 45

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

Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
65 70 75 80

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

Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
100

<210> 145
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 145
ggattctccc tcaatagcta tgcg 24

<210> 146
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 146
Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Ala
1 5

<210> 147
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 147
attactactg gtggtaccac a 21

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 148
Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 149
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 149
gatcgggtta aaagctacga tgactatggt gatttagatg ctttcgagcc c 51

<210> 150
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 150
Asp Arg Val Lys Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Asp Ala Phe Glu
1 5 10 15

Pro Trp Gly Pro
20

<210> 151
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 151
ggcttttccc tgaacagcta cgct 24

<210> 152
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 152
Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Ala
1 5

<210> 153
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 153
attaccacag gagggactac c 21

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 154
Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 155
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 155
gatcgggtga aatcttacga cgattatgga gacctggatg ctttcgaacc a 51

<210> 156
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 156
Asp Arg Val Lys Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Asp Ala Phe Glu
1 5 10 15

Pro Trp Gly Pro
20

<210> 157
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 157
ggattctcct tcagtagcag ctac 24

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 158
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 159
atttatggtg gtagtagtgg tacçact 27

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 160
Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 161
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 161
gtgactaatg gtggtgattg ggattttaaa ttg 33

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 162
Val Thr Asn Gly Gly Asp Trp Asp Phe Lys Leu
1 5 10

<210> 163
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 163
ggaatcgacc tcagtaatta tgca 24

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 164
Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 165
attagtagta atgataagac a 21

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 166
Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr
1 5

<210> 167
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 167
gctgctatgc ctggtggttt aaagaatgct ttcgatccc 39

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 168
Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 169
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 169
ggcattgatc tgtctaacta cgct 24

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 170
Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 171
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 171
attagctcca atgacaagac c 21

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 172
Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr
1 5

<210> 173
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 173
gccgctatgc ctggcggact gaagaacgca tttgatcct 39

<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 174
Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 175
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 175
ggaatctccc tcagtagcga tgca 24

<210> 176
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 176
Gly Ile Ser Leu Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 177
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 177
attaatggtg gtggtaacac a 21

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 178
Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 179
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 179
ggcattcaac atggtggtgg taatagtgat tattattatt acggcatgga cctc 54

<210> 180
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 180
Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 181
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 181
ggaatttccc tctcctccga cgcg 24

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 182
Gly Ile Ser Leu Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 183
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 183
atcaacggcg gcggaaacac c 21

<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 184
Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 185
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 185
ggcatccagc acggtggtgg aaacagcgac tactactact atgggatgga tctg 54

<210> 186
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 186
Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 187
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 187
ggattctccc tcagtaacta tgca 24

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 188
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 189
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 189
attagtactg gcggtatcac a 21

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 190
Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 191
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 191
aatgctggtg gtagttatat tttctattat tttgacttg 39

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 192
Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 193
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 193
ggattctccc tcagtaacta tgca 24

<210> 194
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 194
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 195
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 195
attagtactg gcggtatcac a 21

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 196
Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 197
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 197
aatgctggtg gtagttatat tttctattat ttcgacttg 39

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 198
Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 199
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 199
ggattctccc tcagtagtta ccac 24

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 200
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr His
1 5

<210> 201
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 201
attactgcta tgagtcgcac a 21

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 202
Ile Thr Ala Met Ser Arg Thr
1 5

<210> 203
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 203
gaacctggtt ttgttagtaa catc 24

<210> 204
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 204
Glu Pro Gly Phe Val Ser Asn Ile
1 5

<210> 205
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 205
ggattctccc tcagtagcta tgca 24

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 206
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 207
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 207
attagtactg gtggtattac a 21

<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 208
Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 209
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
gtgggtagta gtggttatct tttctacttc tttaacttg 39

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 210
Val Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Phe Tyr Phe Phe Asn Leu
1 5 10

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 211
ggattctccc tcagtaggta taca 24

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 212
Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Thr
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 213
atagatagta gtagtagtgc a 21

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 214
Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 215
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 215
gacagagtcc taagctacga tgactatggt gatttgcccg atggtttcga tccc 54

<210> 216
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 216
Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Asp Gly Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 217
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 217
gggtttagcc tgtcccgata cacc 24

<210> 218
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 218
Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Thr
1 5

<210> 219
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 219
attgacagct cctctagtgc c 21

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 220

Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 221
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 221
gatagagtcc tgagctacga cgattatggg gacctgcctg acggctttga tcct 54

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 222
Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Asp Gly Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 223
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 223
cagagcatta gtagctac 18

<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 224
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 225

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 225
tatgcatcc 9

<210> 226
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 226
Tyr Ala Ser
1

<210> 227
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 227
ctaggtgttt atggttatag ttttgatgat ggtattgct 39

<210> 228
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 228
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 229
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 229

cagagtattt ccagctac 18

<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 230
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 231
tatgctagt 9

<210> 232
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 232
Tyr Ala Ser
1

<210> 233
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 233
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 234
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 234
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 235
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 235
cagagtattt ccagctac 18

<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 236
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 237
tatgctagt 9

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 238
Tyr Ala Ser
1

<210> 239

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 239
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 240
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 240
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 241
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 241
cagagtattt ccagctac 18

<210> 242
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 242
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 243

tatgctagt 9

<210> 244
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 244
Tyr Ala Ser
1

<210> 245
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 245
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 246
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 246
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 247
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 247
cagagtattt ccagctac 18

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 248
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 249
tatgctagt 9

<210> 250
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 250
Tyr Ala Ser
1

<210> 251
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 251
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 252
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 253

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 253
cagagtattt ccagctac 18

<210> 254
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 254
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 255
tatgctagt 9

<210> 256
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 256
Tyr Ala Ser
1

<210> 257
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 257

ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 258
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 259
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 259
cagagtattt ccagctac 18

<210> 260
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 260
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 261
tatgctagt 9

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 262
Tyr Ala Ser
1

<210> 263
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 263
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 264
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 265
cagagtattt ccagctac 18

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 266
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 267

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 267
tatgctagt 9

<210> 268
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 268
Tyr Ala Ser
1

<210> 269
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 269
ctgggggtgt acggttattc tttcgacgat ggcatcgca 39

<210> 270
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 270
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 271
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 271

cagtccatct cctcctac 18

<210> 272
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 272
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 273
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 273
tacgcctcc 9

<210> 274
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 274
Tyr Ala Ser
1

<210> 275
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 275
ctgggggtgt atggttactc gttcgacgat ggaatcgca 39

<210> 276
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 276
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 277
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 277
cagagcatct cctcatac 18

<210> 278
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 278
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 279
tacgcctcc 9

<210> 280
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 280
Tyr Ala Ser
1

<210> 281

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 281
ctgggagtct acgggtactc cttcgatgac ggcattgca 39

<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 282
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 283
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 283
cagtcgatct cctcttac 18

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 284
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 285

tacgcgtcg 9

<210> 286
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 286
Tyr Ala Ser
1

<210> 287
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 287
ctgggggtgt acggctactc cttcgatgac ggaatcgcc 39

<210> 288
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 288
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 289
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 289
cagtccatct cctcatac 18

<210> 290
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 290
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 291
tacgcttcc 9

<210> 292
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 292
Tyr Ala Ser
1

<210> 293
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 293
ttgggtgtct acggatactc cttcgacgac gggatcgca 39

<210> 294
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 294
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 295

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 295
cagtcaattt cctcgtac 18

<210> 296
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 296
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 297
tacgcatcc 9

<210> 298
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 298
Tyr Ala Ser
1

<210> 299
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 299

ctgggggtgt acgggtactc atttgacgat ggcatcgcc 39

<210> 300
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 300
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 301
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 301
cagtccattt cgtcctac 18

<210> 302
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 302
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 303
tacgcctcc 9

<210> 304
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 304
Tyr Ala Ser
1

<210> 305
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 305
ctgggcgtgt acggttactc gtttgatgac ggcatcgcg 39

<210> 306
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 306
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 307
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 307
cagtccattt cgagctac 18

<210> 308
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 308
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 309

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 309
tacgcctcc 9

<210> 310
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 310
Tyr Ala Ser
1

<210> 311
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 311
ctgggggtgt acggatactc attcgacgac gggatcgcc 39

<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 312
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 313
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 313

cagagcatta atacctac 18

<210> 314
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 314
Gln Ser Ile Asn Thr Tyr
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 315
agggcatcc 9

<210> 316
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 316
Arg Ala Ser
1

<210> 317
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 317
caacagagtg ttcgtgttat tgatgttgat aatact 36

<210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 318
Gln Gln Ser Val Arg Val Ile Asp Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 319
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 319
cagaccattg gtggtagcga c 21

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 320
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 321
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 321
tatgcaacc 9

<210> 322
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 322
Tyr Ala Thr
1

<210> 323

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 323
ctaggtggtt atgctgctgc ttcttacaga actgct 36

<210> 324
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 324
Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 325
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 325
cagaccattg gcgggagcga c 21

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 326
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 327

tatgctaca 9

<210> 328
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 328
Tyr Ala Thr
1

<210> 329
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 329
ctgggggget atgccgccgc aagctaccgc accgcc 36

<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 330
Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 331
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 331
cagaccattg gcgggagcga c 21

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 332
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 333
tatgctaca 9

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 334
Tyr Ala Thr
1

<210> 335
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 335
ctgggggggct atgccgccgc aagctaccgc accgcc 36

<210> 336
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 336
Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 337

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 337
cagagcatta gtagtgtc 18

<210> 338
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 338
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 339
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 339
ctggcatcc 9

<210> 340
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 340
Leu Ala Ser
1

<210> 341
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 341

caaaccaatt atggtactag tagtagtaat tatggttttg ct 42

<210> 342
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 342
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 343
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 343
cagtcaatta gcagcgtg 18

<210> 344
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 344
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 345
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 345
ttggcctcc 9

<210> 346
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 346
Leu Ala Ser
1

<210> 347
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 347
caaaccaact acggaacctc cagctccaac tacggctttg cc 42

<210> 348
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 348
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 349
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 349
cagtcaatta gcagcgtg 18

<210> 350
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 350
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 351

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 351
ttggcctcc 9

<210> 352
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 352
Leu Ala Ser
1

<210> 353
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 353
caaaccaact acggaacctc agctccaac tacggctttg cc 42

<210> 354
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 354
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 355
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 355

cagtcaatta gcagcgtg 18

<210> 356
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 356
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 357
ttggcctcc 9

<210> 358
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 358
Leu Ala Ser
1

<210> 359
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 359
caaaccaact acggaacctc cagctccaac tacggctttg cc 42

<210> 360
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 360
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 361
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 361
cagagcattt acagttat 18

<210> 362
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 362
Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 363
tctgcatcc 9

<210> 364
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 364
Ser Ala Ser
1

<210> 365

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 365
caaacctatt atgatattgt tactagtact 30

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 366
Gln Thr Tyr Tyr Asp Ile Val Thr Ser Thr
1 5 10

<210> 367
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 367
cagagcattt acagttat 18

<210> 368
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 368
Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 369

tctgcatcc 9

<210> 370
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 370
Ser Ala Ser
1

<210> 371
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 371
caaacctatt atgatattgt tactagtact 30

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 372
Gln Thr Tyr Tyr Asp Ile Val Thr Ser Thr
1 5 10

<210> 373
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 373
cagaacattt acagcaat 18

<210> 374
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 374
Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 375
gatgcatcc 9

<210> 376
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 376
Asp Ala Ser
1

<210> 377
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 377
caaagtatta gtagtgttga caataatgtt 30

<210> 378
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 378
Gln Ser Ile Ser Ser Val Asp Asn Asn Val
1 5 10

<210> 379

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 379
cagaacatta agagctac 18

<210> 380
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 380
Gln Asn Ile Lys Ser Tyr
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 381
gaagcatcc 9

<210> 382
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 382
Glu Ala Ser
1

<210> 383
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 383

caaagctatt atgctgctag tagtaatgct 30

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 384
Gln Ser Tyr Tyr Ala Ala Ser Ser Asn Ala
1 5 10

<210> 385
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 385
cagagcatta gtaactac 18

<210> 386
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 386
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 387
gctgcatcc 9

<210> 388
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 388
Ala Ala Ser
1

<210> 389
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 389
ctaggagttt atagtattag tactgatgat ggagctgct 39

<210> 390
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 390
Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 391
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 391
cagagcatca gcaactac 18

<210> 392
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 392
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 393

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 393
gccgcttct 9

<210> 394
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 394
Ala Ala Ser
1

<210> 395
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 395
ctgggcgtct attcaatctc aactgacgac ggagccgca 39

<210> 396
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 396
Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 397
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 397

cagagcatca gcaactac 18

<210> 398
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 398
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 399
gccgcttct 9

<210> 400
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 400
Ala Ala Ser
1

<210> 401
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 401
ctgggcgtct attcaatctc aactgacgac ggagccgca 39

<210> 402
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 402
Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 403
<211> 100
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 403
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

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

Ser Gly Trp Tyr
100

<210> 404
<211> 95
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 404
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser
85 90 95

<210> 405
<211> 103
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 405
Asp Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp Gln
1 5 10 15

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

Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr Thr
35 40 45

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

Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser His
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val Gln
85 90 95

Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
100

<210> 406
<211> 107
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 406
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 407
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 407
Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 408
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 408
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 409
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 409
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 410
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 410
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 411
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 411
Ala Gln Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ile Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 412
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 412
Ala Ile Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Ile Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp

50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 413
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 413
Asp Pro Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Thr Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 414
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 414
Asp Gly Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 415
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 415
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 416
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 416
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 417
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 417
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 418
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 418
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 419
<211> 70

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 419
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 420
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 420
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 421
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 421
Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln
20 25

<210> 422
<211> 43
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 422
Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10 15

Phe Lys Gly Ser Gly Phe Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly
20 25 30

Ala Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
35 40

<210> 423
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 423
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 424
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 424
Ala Gln Gly Pro Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 425
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 425
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 426

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 426
Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 427
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 427
Ala Ala Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 428
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 428
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 429
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 429
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 430
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 430
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Lys Ala Glu Asp
50 55 60

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 431
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 431
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 432
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 432

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 433
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 433
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 434
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 434
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 435
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 435
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 436
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 436
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 437
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 437
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 438
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 438
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly

35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 439
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 439
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 440
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 440
Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 441
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 441
Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 442
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 442
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 443
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 443
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 444
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 444
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Lys Ala Glu Asp
50 55 60

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 445
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 445
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 446
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 446
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 447

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

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 447
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 448
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 448
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 449
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 449
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 450
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 450
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 451
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 451
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Pro Gly Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 452
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 452
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 453
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 453

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
            20                  25                  30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
    50                  55                  60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65                  70
```

<210> 454
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 454

```
Ala Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1               5                   10                  15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
            20                  25                  30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
        35                  40                  45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
    50                  55                  60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65                  70
```

<210> 455
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 455

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 456
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 456
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Ala Cys Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 457
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 457
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 458
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 458
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 459
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 459
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 460
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 460
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 461
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 461
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 462
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 462
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 463
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 463
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 464
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 464
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Trp Val Ser Ser Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Pro Gly Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 465
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 465
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

65 70

<210> 466
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 466
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 467
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 467
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 468
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 468
Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Thr Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 469
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 469
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 470
<211> 70
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 470
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 471
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 471
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 472
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 472
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 473
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 473
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Arg Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 474
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 474
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 475
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 475
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 476
<211> 94
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 476
Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

Phe Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Arg Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90

<210> 477
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 477
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly 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 Arg

<210> 478
<211> 95
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 478
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
1 5 10 15

Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val
20 25 30

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

Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg
50 55 60

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

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

<210> 479
<211> 93
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 479
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
1 5 10 15

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val
20 25 30

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

Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
50 55 60

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

Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90

<210> 480
<211> 95
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 480
Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

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

<210> 481
<211> 95
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 481
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser
85 90 95

<210> 482
<211> 95
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 482
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser
85 90 95

<210> 483
<211> 91
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 483
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly Asp Arg Val
1 5 10 15

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
20 25 30

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

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser Glu Asp Phe
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr
85 90

<210> 484
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 484
Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe
85 90 95

Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 485
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 485
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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe
85 90 95

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

<210> 486
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 486
Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Tyr Thr Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Gly Ser
20 25 30

Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Trp Tyr Ala Thr Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

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

Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 487
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 487
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Gly Ser
20 25 30

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

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

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

Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala
85 90 95

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

<210> 488
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 488
Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Phe Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Trp Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ile Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr
85 90 95

Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 489
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 489
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 Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Cys
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr
85 90 95

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

<210> 490
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 490
Glu Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 491
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /ghi chú="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 491
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 Ser Ile Ser Ser Val
20 25 30

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

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

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

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

Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110