(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) **1-0032179**

(51)[7] **C07K 16/24**; G01N 33/50; A61K 39/395 (13) **B**

(21) 1-2015-01124 (22) 05/09/2013
(86) PCT/IB2013/058317 05/09/2013 (87) WO2014/037899 13/03/2014
(30) 61/697,981 07/09/2012 US
(45) 25/06/2022 411 (43) 27/07/2015 328A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) Michael Otto BARDROFF (DE); Barbara BRANNETTI (IT); Emma Michelle CAMPBELL (GB); Beate DIEFENBACH-STREIBER (DE); Adina EBERTH (DE); Christian Carsten Silvester KUNZ (DE); Sylwia MARSHALL (GB); Jean-Michel Rene RONDEAU (FR); Jean-Marc Alfred SCHLAEPPI (CH); Gino Anselmus VAN HEEKE (BE).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) KHÁNG THỂ HOÀN TOÀN CỦA NGƯỜI ĐƯỢC PHÂN LẬP, KHÁNG THỂ ĐÃ ĐƯỢC LÀM GIỐNG NHƯ CỦA NGƯỜI HOẶC KHÁNG THỂ KHẢM LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU IL-18 NHƯNG KHÔNG LIÊN KẾT PHỨC HỢP IL-18/PROTEIN LIÊN KẾT IL-18, PHƯƠNG PHÁP TẠO RA KHÁNG THỂ NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất phân tử liên kết, cụ thể là các kháng thể hoặc các đoạn của chúng, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với IL-18 liên kết với IL-18BP (phức IL-18/IL-18BP). Sáng chế còn đề xuất polynucleotit, vật truyền, tế bào chủ, dược phẩm, phức chất, kit và dụng cụ y tế chứa các phân tử liên kết, các kháng thể hoặc các đoạn của chúng. Ngoài ra, sáng chế còn liên quan đến phương pháp phát hiện IL-18 không liên kết với IL-18BP ở dạng thành phần của IL-18 toàn phần để điều trị các bệnh tự miễn dịch và các bệnh viêm liên quan.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phân tử liên kết, cụ thể hơn là các globulin miễn dịch như các kháng thể hoặc các đoạn của chúng, mà liên kết với xytokin Interleukin 18 (IL-18) nhưng không liên kết với IL-18 trong phức hợp với chất ức chế nội sinh protein liên kết Interleukin 18 (IL-18BP). Sáng chế còn đề cập đến polynucleotit mã hóa phân tử liên kết này, các dược phẩm chứa phân tử liên kết này, các phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh bằng cách sử dụng phân tử liên kết này và phương pháp phát hiện và/hoặc đo lượng có mặt và/hoặc lượng IL-18 không liên kết với IL-18BP. Các khía cạnh khác, mục đích và các ưu điểm của sáng chế là rõ ràng khi xem xét phần mô tả chi tiết dưới đây.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Interleukin-18 (IL-18) đã được mô tả lần đầu vào năm 1989 là yếu tố sản sinh interferon-gama (IGIF). IL-18 liên quan đến họ IL-1 và có liên quan về mặt cấu trúc đến IL-1β (Okamura H *et al.* (1995) *Nature*; 378:88-91). IL-18 được tạo ra chủ yếu bởi đại thực bào và các tế bào T ở dạng tiền chất protein (pro-IL-18) và được tiết ra ở dạng protein hoạt động sau khi bị phân cắt bởi caspaza-1 (Dinarello CA *et al* (1999) *J Allergy Clin Immunol*; 103:11-24). Ở IL-18 có chức năng sinh lý bình thường, khi tác dụng hiệp đồng với IL-12, sẽ gây ra tính miễn dịch qua trung gian tế bào sau khi bị nhiễm các sản phẩm vi sinh vật như lipopolysacarit (LPS) (Sareneva T *et al* (2000) *J Immunol*; 165(4):1933-8). Sau khi bị kích thích bằng IL-18, tế bào giết tự nhiên (NK) và các tế bào T sẽ giải phóng ra xytokin interferon gama (INF-γ) mà đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa đại thực bào và các tế bào khác. IL-18 cũng có nhiều chức năng khác mà không phải là khả năng gây sản sinh interferon gama. Các tính chất sinh học này bao gồm việc

hoạt hóa NF-κB, biểu hiện phối tử Fas, gây ra cả chất hóa ứng động CC và CXC, và gia tăng lượng virut gây suy giảm miễn dịch ở người thành thục được tạo ra. Do IL-18 có khả năng gây sản sinh INF-γ trong các tế bào T và đại thực bào, nó đóng vai trò quan trọng trong các loại đáp ứng miễn dịch kiểu Th1 và tham gia vào cả tính miễn dịch bẩm sinh và mắc phải.

IL-18 liên kết với ái lực cao và dẫn truyền tín hiệu thông qua thụ thể IL-18 (IL-18R), một phức heterome của các chuỗi alpha và beta được mã hóa lần lượt bởi gen IL18R1 và IL18RAP (Torigoe K *et al* (1997) *J Biol Chem*; 272(41):25737-42). Hoạt tính sinh học của IL-18 được điều tiết giảm bởi protein liên kết với IL-18 (IL18BP), một chất ức chế có trong tự nhiên và có tính đặc hiệu cao. Dạng protein hòa tan này tạo phức với IL-18 tự do để ngăn ngừa tương tác của nó với thụ thể IL-18, do đó làm trung hòa và ức chế hoạt tính sinh học của nó (Dinarello CA (2000) *Ann Rheum Dis*; 59 Suppl 1:i17-20). IL-18BP là protein tiết cơ định liên kết với ái lực cao với IL-18. Các biến thể ghép nối ARN thông tin xen kẽ của IL-18BP gây ra bốn dạng đồng chức năng. Dạng đồng chức năng 'a' chiếm ưu thế trong huyết thanh của người khỏe mạnh với lượng dư tính theo mol vượt quá 20 lần so với IL-18 (Dinarello and Kaplanski (2005) *Expert Rev Clin Immunol*, 1(4), 619-632).

Ngoài vai trò về mặt sinh lý, IL-18 đã được thể hiện là làm trung gian cho nhiều loại bệnh tự miễn dịch và bệnh viêm. Người ta đã chứng minh được rằng sự biểu hiện IL-18 được điều biến tăng trong vài bệnh tự miễn, như bệnh Crohn, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác và bệnh tim mạch (Braddock *et al.* (2004) *Expert Opin Biol Ther*; 4(6):847-860). IL-18 cũng đã được điều biến tăng ở một số bệnh viêm như bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD) (Imaoka *et al.* (2008) *Eur Respir*; J31:287-297), chứng xơ hóa phổi vô căn (IPF) (Kitasato *et al.* (2004) *Am J Resp Cell Mol Biol*; 31:619-625), hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) (Dinarello and Kaplanski (2005) *Expert Rev Clin Immunol*; 1(4): 619-632), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD) (Arlet JB *et al.* (2006) *Ann Rheum Dis* 65(12):1596-601) và bệnh viêm khớp

toàn thân vô căn ở trẻ vị thành niên (SJIA) (Akashi *et al.* (1994) *Br J Haematol*; 87(2):243-50).

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng IL-18 và INF-γ với lượng lớn xuất hiện cả các dạng di truyền và mắc phải của hội chứng thực bào tế bào máu (HLH). HLH khác biệt ở chỗ các tế bào lympho hoạt hóa và mô bào được tiết với lượng lớn xytokin viêm (Janka GE *et al* (2007) *Eur J Paediatr*; 166:95 - 109) và do sự tổn thương chức năng của các tế bào NK và độc đối với tế bào T. Quan trọng nhất là, đã thể hiện được rằng cả hai dạng đều được đặc trưng bởi sự thiếu điều hòa của IL-18 (Mazodier *et al* (2005) *Immunobiology* 106(10):3483-89).

Việc phát triển các phân tử thuốc cho các đích như IL-18 mà vốn được điều tiết bởi các chất ức chế tự nhiên có thể là một thử thách lớn. Sự có mặt của lượng IL-18 toàn phần gia tăng toàn thân hoặc cục bộ không phải luôn luôn phản ánh nồng độ của protein có hoạt tính sinh học (IL-18 tự do từ IL-18BP). Hợp chất có tác dụng trị liệu liên kết với cả IL-18 tự do và IL-18 trong phức với cặp bazơ IL-18, mặc dù nó có khả năng tiềm tàng là làm trung hòa hoạt tính của IL-18, sẽ là cần thiết ở liều cao hơn liều mà có thể liên kết một cách chọn lọc chỉ với IL-18 tự do có hoạt tính sinh học. Các hợp chất có hiệu quả trị liệu cần dùng với liều cao có thể dẫn đến nhiều hơn các tác dụng phụ đã được thông báo hoặc trở nên sinh miễn dịch. Liều cao cũng sẽ liên quan đến chi phí sản xuất cao.

Các hợp chất có hiệu quả trị liệu sẽ cạnh tranh với IL-18 khi liên kết với IL18BP có thể gây bất lợi đến cân bằng tinh tế của IL-18 tự do/hoạt động và IL-18BP liên kết/không hoạt tính với IL-18 tồn tại ở các người bệnh bị mắc bệnh/rối loạn đặc trưng bởi sự thiếu điều hòa IL-18.

Cuối cùng, việc nghiên cứu các bệnh được đặc trưng bởi sự thiếu điều hòa IL-18 tự do, khi không có công cụ chẩn đoán có khả năng phát hiện và/hoặc đo IL-18 tự do từ IL-18BP như là một thành phần của IL-18 toàn phần sẽ rất khó khăn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phân tử liên kết mà liên kết một cách đặc hiệu với IL-18, trong đó phân tử liên kết này không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP.

Theo một phương án của khía cạnh này, phân tử liên kết này liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này chứa các axit amin Arg140 và Glu152.

Theo phương án khác của khía cạnh này, epitop này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Gln92, Pro93, Gly95, Pro143, Glu157 hoặc Glu177.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh này, epitop này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Arg94, Met96, Phe138, Ser141, Gly144, His145, Asp146, Gln150 hoặc Leu180.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết sẽ không cạnh tranh với IL-18BP khi liên kết với IL-18 nếu IL-18BP liên kết với IL-18.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết được chọn từ: kháng thể phân lập, một đoạn của kháng thể phân lập, kháng thể có miền thay đổi đơn, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, kháng thể đa trị, kháng thể có miền thay đổi kép, thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử fibronectin, adnectin, DARPin, avime, thể có ái tính, anticalin, affilin, chất bắt chước epitop protein hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết sẽ liên kết với IL-18, trong đó IL-18 chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết sẽ ức chế việc sản sinh interferon gama (INF-γ) phụ thuộc IL-18.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết sẽ liên kết với IL-18 với K_D bằng 100pM hoặc thấp hơn.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể phân lập hoàn toàn của người, được làm giống như của người hoặc kháng thể khảm hoặc đoạn của chúng, tốt hơn là, kháng thể phân lập hoàn toàn của người.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết là đoạn kháng thể hoặc kháng thể có miền thay đổi đơn, tốt hơn là Fab, Fab', $F(ab')_2$, scFv, dAb hoặc VHH.

Theo phương án khác của khía cạnh này, phân tử liên kết là kháng thể phân lập đặc hiệu kép hoặc đoạn của chúng có tính đặc hiệu thứ nhất với IL-18 và tính đặc hiệu thứ hai với polypeptit khác, ví dụ IL-12 hoặc IL-1β.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh này, phân tử liên kết là kháng thể phân lập chứa vùng Fc có axit amin đột biến hoặc được cải biến về mặt hóa học, trong đó vùng Fc có axit amin đột biến hoặc được cải biến về mặt hóa học sẽ ngăn ngừa hoặc làm giảm hoạt tính ADCC và/hoặc làm gia tăng thời gian bán tồn khi so với vùng Fc kiểu dại. Tốt hơn, nếu vùng Fc có axit amin đột biến hoặc được cải biến về mặt hóa học là vùng Fc của IgG1 câm.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 9 hoặc SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 11 hoặc SEQ ID NO: 12 hoặc SEQ ID NO: 13 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Tốt hơn, nếu kháng thể hoặc đoạn của chúng chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR 2 chứa SEQ ID NO: 9 hoặc SEQ ID NO: 13.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng chứa miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 16 hoặc SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng chứa:

i. miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 14 hoặc SEQ ID NO: 22 hoặc SEQ ID NO: 25 hoặc SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 31 hoặc SEQ ID NO: 34 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó hoặc

ii. miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 18 hoặc SEQ ID NO: 37 hoặc SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Tốt hơn, nếu miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 14 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và, tùy ý là, axit amin lysin (Lys; K) ở vị trí 30 của trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO:14 được thế bằng axit amin được chọn từ asparagin (Asn; N) hoặc serin (Ser; S) hoặc threonin (Thr; T) hoặc alanin (Ala; A) hoặc glutamat (Glu; E) hoặc histiđin (His; H) hoặc leuxin (Leu ; L) hoặc glutamin (Gln; Q) hoặc arginin (Arg; R) hoặc valin (Val; V) hoặc tyrosin (Tyr; Y) hoặc isoleuxin (Ile; I).

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 18 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 43 hoặc SEQ ID NO: 47 hoặc SEQ ID NO: 50 hoặc SEQ ID NO: 56 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 45 hoặc các biến thể bảo toàn của nó hoặc

ii. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 53 hoặc SEQ ID NO: 100 hoặc SEQ ID NO: 158 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 160 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 43 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 45 hoặc các biến thể bảo toàn của nó hoặc

ii. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 158 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 160 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 75 hoặc SEQ ID NO: 76 hoặc SEQ ID NO: 77 hoặc SEQ ID NO: 78 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 85 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 83 hoặc SEQ ID NO: 87 hoặc SEQ ID NO: 90 hoặc SEQ ID NO: 93 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập chứa chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 96 hoặc SEQ ID NO: 103 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 98 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 106 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 107 hoặc SEQ ID NO: 122 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 108 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 109 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 110 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 111 hoặc SEQ ID NO: 126 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 106 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 107 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 108 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 109 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 110 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 111 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 112 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 114 hoặc các biến thể bảo toàn của nó hoặc

ii. miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 138 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 140 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 116 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 118 hoặc các biến thể bảo toàn của nó hoặc

ii. chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 142 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 144 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 120 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 121 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 123 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 124 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 125 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 127 hoặc SEQ ID NO: 128 hoặc SEQ ID NO: 129 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa miền thay đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 130 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và miền thay đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 132 hoặc SEQ ID NO: 147 hoặc SEQ ID NO: 153 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo phương án khác, khi phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể được phân lập mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), kháng thể được phân lập chứa chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 134 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 136 hoặc SEQ ID NO: 150 hoặc SEQ ID NO: 156 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa phân tử liên kết theo sáng chế.

Theo một phương án của khía cạnh này, polynucleotit được phân lập theo sáng chế mã hóa miền thay đổi của chuỗi nặng, trong đó polynucleotit:

i. tương đồng ít nhất 90% với SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35 hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152; hoặc

ii. chứa SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35

hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152; hoặc

iii. chủ yếu chứa SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35 hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152.

Theo phương án khác của khía cạnh này, polynucleotit được phân lập theo sáng chế mã hóa miền thay đổi của chuỗi nhẹ, trong đó polynucleotit:

i. tương đồng ít nhất 90% với SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154; hoặc

ii. chứa SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154; hoặc

iii. chủ yếu chứa SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154.

Theo phương án khác của khía cạnh này, polynucleotit được phân lập theo sáng chế mã hóa chuỗi nặng, trong đó polynucleotit:

i. tương đồng ít nhất 90% với SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155 hoặc SEQ ID NO: 159; hoặc

ii. chứa SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155 hoặc SEQ ID NO: 159; hoặc

iii. chủ yếu chứa SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155 hoặc SEQ ID NO: 159.

Theo phương án khác của khía cạnh này, polynucleotit được phân lập theo sáng chế mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó polynucleotit:

i. tương đồng ít nhất 90% với SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157 hoặc SEQ ID NO: 161; hoặc

ii. chứa SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157 hoặc SEQ ID NO: 161; hoặc

iii. chủ yếu chứa SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157 hoặc SEQ ID NO: 161.

Theo khía cạnh khác của khía cạnh này, sáng chế đề xuất vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện chứa một hoặc nhiều polynucleotit như được yêu cầu bảo hộ ở đây.

Theo một phương án, vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện theo sáng chế chứa ít nhất một polynucleotit được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 159 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155 hoặc SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 161 hoặc

SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157.

Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ chứa một hoặc nhiều vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện như được yêu cầu bảo hộ ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ được biến nạp hoặc chuyển nhiễm một cách ổn định chứa một hoặc nhiều polynucleotit như được yêu cầu bảo hộ ở đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất phân tử liên kết, mà phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ như được yêu cầu bảo hộ ở đây trong các điều kiện thích hợp để tạo ra phân tử liên kết.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng và phân tử liên kết hoặc kháng thể được phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP.

Tốt hơn, nếu dược phẩm theo sáng chế là dạng có thể sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, có thể hít hoặc qua đường dưới da.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP hoặc dược phẩm chứa phân tử liên kết này để dùng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP hoặc dược phẩm chứa phân tử liên kết này để dùng trong việc điều trị bệnh và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh sacoid phổi, hội chứng thực bào tế bào máu (hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH), hội chứng thực bào

tế bào máu di truyền (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis- FHL) và các hội chứng suy giảm miễn dịch khác, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc chứng xơ vữa động mạch và kết hợp chúng theo cách bất kỳ ở bệnh nhân là động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh phổi sacoid, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL) và hội chứng suy giảm miễn dịch khác, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc chứng xơ vữa động mạch và dạng tổ hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng động vật có vú mắc bệnh, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng động vật có vú mắc bệnh sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP hoặc dược phẩm chứa phân tử liên kết này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP hoặc dược phẩm chứa phân tử liên kết này để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh phổi sacoid, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL) và hội chứng suy giảm miễn dịch khác, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo

đường typ 2 hoặc chứng xơ vữa động mạch và dạng tổ hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng động vật có vú mắc bệnh.

Theo một phương án về việc sử dụng sáng chế, đối tượng động vật có vú mắc bệnh là người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phức chứa IL-18 và phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP để dùng để chẩn đoán hoặc để dùng trong kit chẩn đoán bệnh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP để dùng trong chẩn đoán bệnh hoặc để dùng trong phát hiện và/hoặc đo lượng có mặt và/hoặc lượng IL-18 tự do (tức là IL-18 không liên kết với IL-18BP) trong mẫu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp phát hiện và/hoặc đo lượng có mặt và/hoặc lượng IL-18 tự do (tức là IL-18 không liên kết với IL-18BP) trong mẫu, trong đó mẫu này tùy ý là mẫu của người, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP.

Theo một phương án của khía cạnh này, mẫu là máu của người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất kit chẩn đoán bệnh chứa phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết

với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết không phải là IL-18BP và/hoặc phức chứa IL-18 và phân tử liên kết này trong đó, kit này tùy ý chứa hợp chất đối chứng thứ nhất.

Theo một phương án của khía cạnh này, hợp chất đối chứng thứ nhất là IL-18 tự do và kit này tùy ý chứa hợp chất đối chứng thứ hai mà là kháng thể 125-2H của chuột đồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dụng cụ y tế hoặc chẩn đoán bệnh chứa phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP và/hoặc phức chứa IL-18 và phân tử liên kết này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: thể hiện CDR của chuỗi nặng của các vùng thay đổi của kháng thể.

Hình 2: thể hiện CDR của chuỗi nhẹ của các vùng thay đổi của kháng thể.

Hình 3 (A-D): Tác dụng của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đến việc giải phóng IFN-γ từ PBMC gây ra bởi LPS/IL-12 (bị kích thích bởi IL-18 tự nhiên). Dữ liệu thể hiện việc ức chế theo cách phụ thuộc liều sự giải phóng IFN-γ do IL-18 tự nhiên gây ra từ các PBMC người mới được phân tách từ các cá thể cho, trong đó từng điểm dữ liệu thể hiện trị số trung bình ± sai số trung bình thu được từ các lỗ n=4. IL-18 tự nhiên được kích thích bằng cách xử lý với LPS/IL-12 và đường nét đứt thể hiện mức độ phụ thuộc vào IL-18, như được xác định theo hiệu quả tối đa của IL-18BPa-Fc của người.

Hình 4 (A-B): Tác động của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đối với việc giải phóng IFN-γ từ PBMC do IL-18 tái tổ hợp gây ra. Dữ liệu thể hiện việc ức chế theo cách phụ thuộc liều việc giải phóng IFN-γ do IL-18 (1nM) tái tổ hợp của

người gây ra từ PBMC của người mới được phân tách từ các cá thể cho tiêu biểu, trong đó từng điểm dữ liệu thể hiện trị số trung bình ± sai số trung bình thu được từ các lỗ n=4.

Hình 5 (A-C): Tác động của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đến việc giải phóng IFN-γ từ 1 các tế bào KG- do IL-18 của người gây ra. Dữ liệu thể hiện việc ức chế theo cách phụ thuộc liều việc giải phóng IFN-γ do IL-18 (1nM) tái tổ hợp của người gây ra từ các tế bào KG-1, trong đó từng điểm dữ liệu thể hiện trị số trung bình ± sai số trung bình thu được từ các lỗ n=4.

Hình 6 (A-C): Tác động của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đến việc giải phóng IFN-γ từ các tế bào KG-1 do IL-18 của khỉ cynomolgus gây ra. Dữ liệu thể hiện việc ức chế theo cách phụ thuộc liều việc giải phóng IFN-γ do IL-18 tái tổ hợp của khỉ cynomolgus (0,2nM) gây ra từ các tế bào KG-1, trong đó từng điểm dữ liệu thể hiện trị số trung bình ± sai số trung bình thu được từ các lỗ n=4.

Hình 7 (A-E): Tác động của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đến IL-18 người do LPS/IL-12 (kích thích là IL-18 tự nhiên) gây ra và tiếp đó là việc giải phóng IFN-γ trong máu toàn phần của người.

Hình 8 (A-E): Tác động của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng theo sáng chế đến việc giải phóng IFN-γ do IL-18 của người gây ra trong máu toàn phần của người. Dữ liệu thể hiện việc ức chế theo cách phụ thuộc liều việc giải phóng IFN-γ do IL-18- tái tổ hợp của người gây ra từ máu nguyên chất lấy từ cá thể cho, trong đó từng điểm dữ liệu thể hiện trị số trung bình ± sai số trung bình thu được từ các lỗ n=4.

Hình 9 (A-B): Liên kết của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn với phức IL-18/IL-18BP. (A) MOR08775 và MOR08776 bố mẹ không nhận biết phức IL-18/IL-18BP. Trong thử nghiệm này, MOR08775 và MOR08776 được ủ với phức IL-18/IL-18BP được biotinyl hóa. (B) Thử nghiệm được thực hiện theo cách tương tự như được nêu trong A), ngoại trừ bằng cách sử dụng IL-18 người không biotinyl hóa. MOR03207 là kháng thể kháng-

lysozym và 125-2H là IgG của chuột nhắt kháng IL-18 mà liên kết với phức IL-18/IL-18BP.

Hình 10: Thử nghiệm xác định đặc tính epitop đối với kháng thể kháng IL-18 là MOR8775, MOR8776 (A)) và đối với các kháng thể MOR9464, MOR9464_N30K, MOR10222_N30S_M54I và MOR14431 (B) Phần ô màu đen biểu thị các kháng thể cạnh tranh nhau đối với epitop tương tự, trong khi phần ô trắng biểu thị không có sự cạnh tranh.

Hình 11 (A-B): A) Cấu trúc của phức IL-1β/IL-1R chồng lên mô hình của IL-18/IL-18Rα được tạo ra trên cấu trúc của phức IL-1β/IL-1R. Tất cả các cấu trúc được thể hiện ở dạng dải. Cấu trúc của IL-18 và IL-1β đã được sử dụng chồng lên nhau. B) Mô hình của phức IL-18/IL-18Rα được tạo ra trên cấu trúc của phức IL-1β/IL-1R. IL-18Rα (được thể hiện trên hình biểu diễn một mặt) chứa ba miền kiểu globulin miễn dịch, là D1, D2 và D3. Trên các vị trí 1 và 2 của IL-18 (được thể hiện trên hình biểu diễn dạng dải) là các vị trí liên kết với IL-18Rα. Vị trí 3 là vị trí liên kết với IL-18Rβ.

Hình 12: Phép so sánh các axit amin liên quan đã liên kết trên IL-18. 1) Trình tự IL-18 so với trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO:1 từ axit amin 37 đến axit amin 193. 2) theo tài liệu Kim *et al.*, (2000) *Proc Natl Acad Sci*; 97(3):1190-1195 (xây dựng mô hình IL-18BP và phức của nó với IL-18 của người). 3) theo tài liệu Krumm *et al.*l, (2008) *Proc Natl Acad Sci*;, 2008 105(52):, 20711-2071552, Bảng 1. 4) theo tài liệu Kato *et al.*,(2003) *Nature Struct. Biol.* 2003;, 10(11):, 966-971; các gốc liên quan đến việc liên kết với IL-18Rα. 5) kết quả H/DxMS đối với liên kết của MOR9464 với IL-18.

Hình 13: Hình chiếu tổng thể của cấu trúc ba chiều của phức giữa IL-18 của người (được thể hiện trong vết Cα và bề mặt tiếp xúc dung môi) và MOR9464_N30K (được thể hiện ở hình biểu diễn vẽ phác họa).

Hình 14: (A) Duỗi thẳng trình tự đối với các trình tự của IL-18 trưởng thành của người và khỉ cynomolgus (từ axit amin 37 đến axit amin 193); (B) biểu diễn trong không gian của 6 axit amin vốn khác nhau trong hai loài. E177 chỉ có mặt trong giao diện của phức kháng thể. IL-18 được thể hiện trong vết Cα và bề mặt tiếp xúc dung môi và MOR9464_N30K được thể hiện trong hình biểu diễn vẽ phác họa.

Hình 15: Hình biểu diễn dạng dải của phức IL18/MOR9464_N30K khi xếp chồng lên mô hình của phức IL-18/IL-18Rα được tạo ra trên cấu trúc của phức IL-1β/IL-1R. Cấu trúc IL-18Rα được thể hiện với hình biểu diễn bề mặt và chuỗi nặng và chuỗi nhẹ MOR9464_N30K lần lượt có màu sẫm và xám nhạt.

Hình 16: Hình biểu diễn dạng dải của IL-18 của người liên kết với IL-18 BP thu được từ virut đậu mùa (bên trái) và liên kết với đoạn kháng thể MOR9464_N30K (bên phải) và việc xếp chúng chồng lên nhau (ở giữa). Việc xếp chồng lên nhau là dựa trên cơ sở cấu trúc IL-18. IL-18 được thể hiện trong vết Cα và bề mặt tiếp xúc dung môi và MOR9464_N30K và IL-18 BP thu được từ virut đậu mùa được thể hiện ở hình biểu diễn vẽ phác họa.

Hình 17: Hình biểu diễn dạng dải của IL-18 của người liên kết với đoạn kháng thể MOR9464_N30K (bên phải) và đoạn kháng thể 125-2H của chuột đồng (phải) và việc xếp chồng lên nhau (ở giữa). Việc xếp chồng lên nhau là dựa trên cơ sở cấu trúc IL-18. IL-18 được thể hiện trong vết Cα và bề mặt tiếp xúc dung môi và MOR9464_N30K và 125-2H được thể hiện ở hình biểu diễn vẽ phác họa.

Hình 18: Hình biểu diễn dạng dải của IL-18 của người liên kết với 125-2H được xếp chồng lên trên IL-18 liên kết với IL-18BP thu được từ virut đậu mùa. Việc xếp chồng lên nhau là dựa trên cơ sở cấu trúc IL-18. IL-18 được thể hiện trong vết Cα và bề mặt tiếp xúc dung môi và MOR9464_N30K, 125-2H và IL-18BP thu được từ virut đậu mùa được thể hiện ở hình biểu diễn vẽ phác họa.

Hình 19: Hình biểu diễn dạng dải của IL-18 của người liên kết với đoạn kháng thể MOR9464_N30K, với các gốc epitop và cận vị được thể hiện trên hình biểu diễn dạng nét, biểu thị tương tác đặc hiệu với axit amin lysin ở vị trí 30 của MOR9464_N30K.

Mô tả chi tiết sáng chế.

1. Định nghĩa

Nhằm mục đích diễn giải bản mô tả này, các định nghĩa sau sẽ được áp dụng và khi thích hợp, các thuật ngữ được dùng ở dạng số ít sẽ còn bao gồm dạng số nhiều và ngược lại. Các định nghĩa khác được nêu dưới đây được áp dụng trong toàn bộ phần Mô tả chi tiết sáng chế.

Thuật ngữ "IL-18" đồng nghĩa với polypeptit IL-18, Interleukin-18 polypeptit, yếu tố gây ra IFN-gama- hoặc yếu tố gây ra Interferon-gama- hoặc yếu tố gây ra INF-γ. Thuật ngữ "IL-18" để chỉ IL-18 của người chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO: 1. Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ IL-18 bao hàm cả tiền IL-18 (tiền chất của IL-18 trưởng thành trước khi bị phân cắt bằng proteaza) và IL-18 trưởng thành (sau khi bị phân cắt bằng proteaza) thay thế nhau trừ khi được nêu rõ rằng dạng tiền hoặc dạng trưởng thành được ám chỉ.

Thuật ngữ cm IL-18 để chỉ IL-18 của khỉ cynomolgus chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO:2.

Thuật ngữ "kháng thể" để chỉ globulin miễn dịch nguyên vẹn hoặc đoạn chức năng của chúng. Các kháng thể có trong tự nhiên thường bao gồm tetrame mà thường được cấu thành bởi ít nhất hai chuỗi nặng (H) và ít nhất hai chuỗi nhẹ (L). Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng thay đổi của chuỗi nặng (trong bản mô tả này được gọi tắt là VH) và vùng ổn định của chuỗi nặng, thường bao gồm ba miền (CH1, CH2 và CH3). Các chuỗi nặng có thể có kiểu tương đương bất kỳ, bao gồm IgG (các kiểu phụ IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4), IgA (các kiểu phụ IgA1 và IgA2), IgM và IgE. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng thay đổi của

chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này được gọi tắt là VL) và vùng ổn định của chuỗi nhẹ (CL). Chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi kappa và chuỗi lamda. Chuỗi nặng và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ thường chịu trách nhiệm về nhận biết kháng nguyên, trong khi chuỗi nặng và vùng ổn định của chuỗi nhẹ có thể làm trung gian cho liên kết của globulin miễn dịch với mô hoặc các yếu tố của cơ thể chủ, bao gồm các tế bào khác nhau của hệ miễn dịch (ví dụ, tế bào cảm ứng) và thành phần thứ nhất (Clq) của hệ bổ thể kinh điển. Các vùng VH và VL còn có thể chia tiếp thành các vùng siêu biến, được gọi là các vùng xác định tính bổ trợ (CDR), nằm rải rác với các vùng mà được bảo toàn hơn, được gọi là các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn FR nằm từ amin đầu tận cùng đến đầu tận cùng carboxy theo trình tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Các vùng thay đổi của các chuỗi nặng và các chuỗi nhẹ chứa miền liên kết mà tương tác với kháng nguyên.

Thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể (hoặc đơn giản là "phần kháng nguyên") được dùng trong bản mô tả này để chỉ kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc một hoặc nhiều đoạn của kháng thể mà giữ lại được khả năng liên kết đặc hiệu với IL-18. Đã thấy rằng chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện nhờ các đoạn của kháng thể có chiều dài đầy đủ. Các ví dụ về đoạn liên kết được bao hàm trong thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể bao gồm đoạn Fab, đoạn hóa trị một bao gồm các miền VL, VH, CL và CH1; đoạn F(ab)2, đoạn hóa trị hai chứa hai đoạn Fab được liên kết bằng cầu đisulfua tại vùng bản lề; đoạn Fd chứa miền VH và miền CH1; đoạn Fv chứa miền VL và miền VH của một nhánh của kháng thể; đoạn dAb (Ward *et al.*, (1989) *Nature*; 341:544-546), mà bao gồm miền VH; và vùng xác định tính bổ trợ đã được phân lập (CDR).

Hơn nữa, mặc dù hai miền của đoạn Fv, VL và VH, được mã hóa bởi các gen riêng rẽ, chúng có thể được liên kết, bằng cách áp dụng các phương pháp tái tổ hợp, bằng nhóm liên kết linh hoạt mà cho phép chúng tạo thành một mạch protein trong đó vùng VL và vùng VH bắt cặp với nhau để tạo ra các phân tử hóa trị một (còn được gọi là chuỗi

Fv đơn (scFv); ví dụ xem tài liệu, Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426; và Huston *et al.*, (1988) *Proc Natl Acad Sc.* 85:5879-5883). Các kháng thể chuỗi đơn này cũng được dự tính bao hàm trong thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể. Các đoạn kháng thể này thu được bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, và các đoạn được sàng lọc để ứng dụng theo cùng cách đó như là các kháng thể nguyên vẹn.

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "phân lập" có nghĩa là globulin miễn dịch, kháng thể hoặc polynucleotit, tùy theo từng trường hợp, tồn tại trong môi trường vật lý khác biệt với môi trường có thể xảy ra trong tự nhiên.

Tuy nhiên, kháng thể phân lập đã liên kết đặc hiệu với polypeptit IL18 có thể có hoạt tính phản ứng chéo với các kháng nguyên khác, như IL18 thu được từ các loài khác (ví dụ, IL-18 của khỉ cynomolgus (cm)). Ngoài ra, kháng thể phân lập có thể hầu như không chứa nguyên liệu tế bào khác và/hoặc chất hóa học.

Trong toàn bộ bản mô tả này, các vùng xác định tính bổ trợ ("CDR") được xác định theo định nghĩa theo Kabat trừ khi được nêu rõ rằng CDR được xác định theo định nghĩa theo Chothia hoặc bằng cả hai định nghĩa. Định nghĩa theo Kabat là chuẩn cho việc đánh số các gốc trong kháng thể và nó thường được dùng để xác định các vùng CDR (Kabat và các đồng tác giả, (1991), bản in lần thứ 5, số công bố NIH 91-3242). Định nghĩa theo Chothia là tương tự với định nghĩa theo Kabat nhưng nó có tính đến các vị trí của một số vòng cấu trúc (Chothia *et al.*, (1987) *J. Mol. Biol.*, 196:901-17; Al-Lazikani *et al.*, (1997) *J.Mol.Biol.* 273:927-948).

Theo quy ước, các vùng CDR trong chuỗi nặng thường được gọi là H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 và trong chuỗi nhẹ được gọi là L-CDR1, LCDR2 và L-CDR3. Các vùng này được đánh số lần lượt theo hướng từ đầu tận cùng amin đến đầu tận cùng carboxy.

Các thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" hoặc "chế phẩm chứa kháng thể đơn dòng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ chế phẩm chứa các phân tử kháng thể trong chế phẩm đơn phân tử. Chế phẩm kháng thể đơn dòng thể hiện tính đặc hiệu liên kết đơn và ái lực đối với một epitop cụ thể.

Thuật ngữ "kháng thể của người" được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm các kháng thể có các vùng thay đổi trong đó cả vùng khung hoạt động và các vùng CDR đều thu được từ các trình tự có nguồn gốc của người. Ngoài ra, nếu kháng thể chứa vùng ổn định, thì vùng ổn định này cũng thu được từ các trình tự của người, ví dụ, trình tự dòng mầm của người, hoặc phiên bản đột biến của các trình tự dòng mầm của người hoặc kháng thể chứa các trình tự khung liên ứng thu được từ phép phân tích các trình tự khung của người, ví dụ, như đã được bộc lộ trong Knappik, *et al.*, (2000) *J Mol Biol*; 296:57-86).

Các kháng thể của người theo sáng chế có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự của người (ví dụ, đột biến được đưa vào theo cách gây đột biến ngẫu nhiên hoặc đột biến điểm *in vitro* hoặc bằng cách đột biến sinh dưỡng *in vivo*). Tuy nhiên, thuật ngữ "kháng thể của người" được dùng trong bản mô tả này không được dự định để bao gồm các kháng thể trong đó các trình tự CDR thu được từ tế bào dòng mầm của loài động vật có vú khác, như chuột, được ghép lên các trình tự khung của người.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng của người" được dùng để chỉ các kháng thể biểu thị tính đặc hiệu liên kết đơn mà có các vùng thay đổi trong đó cả vùng khung hoạt động và vùng CDR thu được từ trình tự của người.

Thuật ngữ "kháng thể tái tổ hợp của người" được dùng trong bản mô tả này bao gồm tất cả các kháng thể của người mà được điều chế, biểu hiện, tạo ra hoặc được phân lập bằng cách tái tổ hợp có nghĩa là, như các kháng thể phân lập được từ động vật (ví dụ, chuột) được chuyển gen hoặc chuyển nhiễm sắc thể đối với gen globulin miễn dịch của

người hoặc tế bào lai được chuẩn bị từ đó, các kháng thể phân lập được từ tế bào chủ được biến nạp để biểu hiện kháng thể của người, ví dụ, từ thể biến nạp, các kháng thể phân lập được từ thư viện kháng thể tổ hợp, tái tổ hợp của người, và các kháng thể được điều chế, biểu hiện, tạo ra hoặc được phân lập theo cách bất kỳ khác bao gồm việc cắt ghép toàn bộ hoặc phần globulin miễn dịch của gen của người. Các kháng thể tái tổ hợp của người này có các vùng thay đổi trong đó vùng khung hoạt động và các vùng CDR thu được từ các trình tự globulin miễn dịch của tế bào dòng mầm của người. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, các kháng thể của người tái tổ hợp này có thể được gây đột biến *in vitro* (hoặc, khi động vật chuyển gen đối với các trình tự Ig của người được sử dụng, là đột biến sinh dưỡng *in vivo*) và do đó, các trình tự axit amin của các vùng VH và các vùng VL của các kháng thể tái tổ hợp là các trình tự mà, trong khi thu được từ và liên quan đến các trình tự VH và các trình tự VL của tế bào dòng mầm của người, có thể vốn không tồn tại tự nhiên trong kho chứa tế bào dòng mầm của kháng thể của người *in vivo*.

Các thuật ngữ "kháng thể nhận biết kháng nguyên" và "kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên" được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này với thuật ngữ "kháng thể mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên".

Phân tử liên kết mà "liên kết đặc hiệu với IL-18" được dùng để chỉ phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 của người với K_D bằng 100nM hoặc thấp hơn, 10nM hoặc thấp hơn, 1nM hoặc thấp hơn.

Phân tử liên kết mà "phản ứng chéo với kháng nguyên không phải là IL-18 được dùng để chỉ phân tử liên kết mà liên kết với kháng nguyên đó với K_D bằng 100nM hoặc thấp hơn, 10nM hoặc thấp hơn, 1nM hoặc thấp hơn. Phân tử liên kết mà "không phản ứng chéo với kháng nguyên cụ thể" được dùng để chỉ phân tử liên kết thể hiện sự liên kết hầu như không phát hiện được đối với các protein này trong thử nghiệm liên kết chuẩn.

Thuật ngữ "chất đối kháng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ phân tử liên kết mà ức chế hoạt tính dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc IL-18 với sự có mặt của IL-18 trong

thử nghiệm tế bào của người như thử nghiệm sản sinh Interferon-gama (IFN-γ) phụ thuộc IL-18 ở các tế bào máu người. Các ví dụ về thử nghiệm sản sinh IFN-γ phụ thuộc IL-18 trong các tế bào máu người được bộc lộ chi tiết hơn trong các ví dụ dưới đây.

Kháng thể mà "không có hoạt tính chủ vận" được dùng trong bản mô tả này để chỉ phân tử liên kết mà không làm tăng đáng kể hoạt tính dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc IL-18 khi vắng mặt và/hoặc có mặt IL-18 trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào, như thử nghiệm sản sinh IFN-γ từ các tế bào máu người. Các thử nghiệm được bộc lộ chi tiết hơn trong các ví dụ dưới đây.

Thuật ngữ "$K_{liên\ kết}$" hoặc "K_a", như được dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tốc độ kết hợp của tương tác phân tử liên kết -kháng nguyên cụ thể, trong khi thuật ngữ "$K_{phân\ ly}$" hoặc "K_d" được dùng trong bản mô tả này để chỉ tốc độ phân ly của tương tác phân tử liên kết-kháng nguyên cụ thể. Thuật ngữ "K_D" được dùng trong bản mô tả này để chỉ hằng số phân ly, mà thu được từ tỷ lệ giữa K_d với K_a (tức là K_d/K_a) và được biểu hiện ở dạng nồng độ mol (phân tử gam) (M). Các giá trị K_D đối với các kháng thể có thể được xác định bằng cách áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp để xác định K_D của kháng thể là sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt, như hệ Biacore®.

Thuật ngữ "ái tính" được dùng trong bản mô tả này để chỉ cường độ tương tác giữa phân tử liên kết và kháng nguyên tại các vị trí kháng nguyên đơn.

Thuật ngữ "ái lực cao" được dùng trong bản mô tả này cho kháng thể để chỉ kháng thể có K_D bằng 1nM hoặc thấp hơn đối với đích kháng nguyên.

Thuật ngữ "đối tượng" được dùng trong bản mô tả này bao gồm người hoặc động vật bất kỳ không phải là người.

Thuật ngữ "động vật không phải là người" bao gồm tất cả các động vật có xương sống, ví dụ, các động vật có vú và động vật không có vú, như các động vật linh trưởng không phải là người, cừu, chó, mèo, ngựa, bò cái, gà, động vật lưỡng cư, loài bò sát, v.v..

Thuật ngữ "trình tự nucleotit tối ưu hóa" được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là trình tự nucleotit đã được biến đổi để mã hóa trình tự axit amin bằng cách sử dụng các bộ ba mã hóa mà được ưu tiên trong tế bào hoặc cơ quan sinh sản, thường là tế bào nhân chuẩn, ví dụ, tế bào *Pichia pastoris*, tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào của người. Trình tự nucleotit tối ưu hóa được xử lý về mặt kỹ thuật để giữ lại được hoàn toàn trình tự axit amin được mã hóa ban đầu bởi trình tự nucleotit ban đầu, mà còn được gọi là trình tự "bố mẹ". Ở đây, các trình tự tối ưu hóa được xử lý để có các bộ ba mã hóa mà được ưu tiên trong tế bào CHO của động vật có vú; tuy nhiên sự biểu hiện tối ưu hóa của các trình tự này tròn các tế bào nhân chuẩn khác cũng được dự định ở đây.

Thuật ngữ "độ tương đồng" được dùng để chỉ mức độ tương tự giữa ít nhất hai trình tự khác nhau. Độ tương đồng này có thể được biểu hiện ở dạng phần trăm đồng nhất và được xác định bằng các thuật toán duỗi thẳng chuẩn, ví dụ, công cụ duỗi thẳng cục bộ cơ (Basic Local Alingment Tool - BLAST) (Altshul *et al.*, (1990) *J MoI Biol*; 215:403-410); thuật toán nêu trong tài liệu Needleman *et al.*, (1970) *J MoI Biol*; 48:444-453 hoặc thuật toán nêu trong tài Meyers *et al.*, (1988) *Comput Appl Biosci*; 4:11-17). Một tập hợp các thông số có thể là ma trận ghi điểm Blosum 62 với điểm phạt khe hở là12, điểm phạt mở rộng khe hở là 4, và điểm phạt chuyển khung khe hở là 5. Độ đồng nhất tính theo phần trăm giữa hai axit amin hoặc hai trình tự nucleotit cũng có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán nêu trong tài liệu: E. Meyers and W. Miller, (1989) *CABIOS*; 4(1):1-17) mà đã được kết hợp vào chương trình ALING (phiên bản 2.0), bằng cách sử dụng bảng gốc trọng lượng PAM 120, điểm phạt chiều dài khe hở là 12 và điểm phạt khe hở là 4. Độ đồng nhất tính theo phần trăm thường đã được tính bằng cách so sánh các trình tự có chiều dài tương tự.

Thuật ngữ "đáp ứng miễn dịch" để chỉ hoạt động của, ví dụ, tế bào lympho, tế bào trình diện kháng nguyên, tế bào thực bào, bạch cầu hạt, và đại phân tử hòa tan được sản sinh ra bởi các tế bào nêu trên hoặc gan (bao gồm kháng thể, xytokin, và bổ thể) mà gây tổn thương, phá hủy, hoặc thải trừ chọn lọc tác nhân gây bệnh, tế bào hoặc mô xâm lấn đã được chuyển nhiễm với tác nhân gây bệnh, tế bào ung thư, hoặc, trong các trường hợp là tế bào hoặc mô tự miễn dịch hoặc viêm bệnh lý, bình thường của người, ra khỏi cơ thể người.

Các thuật ngữ "chu trình truyền tín hiệu" hoặc "hoạt tính dẫn truyền tín hiệu" được dùng để chỉ mối quan hệ sinh hóa nhân quả thường được bắt đầu bởi tương tác protein-protein như liên kết của yếu tố sinh trưởng với thụ thể, tạo ra sự dẫn truyền tín hiệu từ một phần tế bào đến phần khác của tế bào. Nói chung, việc dẫn truyền này bao gồm sự phosphoryl hóa đặc hiệu của một hoặc nhiều gốc tyrosin, serin, hoặc threonin trên một hoặc nhiều protein trong một loạt các phản ứng gây ra truyền tín hiệu. Các quy trình gần như đầy đủ thường bao gồm các sự kiện ở nhân, tạo ra thay đổi về biểu hiện gen.

Thuật ngữ "trung hòa" và các biến thể ngữ pháp của chúng trong toàn bộ bản mô tả này, có nghĩa là hoạt tính sinh học của đích bị giảm hoàn toàn hoặc một phần khi có mặt protein liên kết hoặc kháng thể, tùy từng trường hợp.

Thuật ngữ "axit nucleic" hoặc "polynucleotit" được dùng để chỉ axit đeoxyribonucleic (ADN) hoặc axit ribonucleic (ARN) và các polyme của chúng ở dạng sợi đơn hoặc sợi đôi. Trừ khi được chỉ dẫn khác, thuật ngữ này bao hàm các axit nucleic chứa các chất tương tự đã biết của nucleotit tự nhiên mà có đặc tính liên kết tương tự như axit nucleic tham chiếu và được kim loại hóa theo cách tương tự với nucleotit có trong tự nhiên. Trừ khi có quy định cụ thể khác, axit nucleic trình tự cụ thể cũng hoàn toàn bao hàm các biến thể cải biến bảo toàn của chúng (ví dụ, làm thoái hóa các thay thế trong bộ ba mã hóa), alen, trình tự đẳng giao, SNP, và trình tự bổ trợ cũng như trình tự được thể

hiện đầy đủ. Đặc biệt, việc làm thoái hóa các thay thế trong bộ ba mã hóa có thể được thực hiện bằng cách tạo ra các trình tự trong đó vị trí thứ ba trong một hoặc nhiều (hoặc tất cả) bộ ba mã hóa được chọn được thay thế bằng các gốc bazơ hỗn hợp và/hoặc đeoxyinosin (Batzer *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka *et al.*, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); và Rossolini *et al.*, *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994))

Nucleotit trong "polynucleotit" hoặc "axit nucleic" có thể bao gồm các cải biến bao gồm cải biến bazơ như các dẫn xuất bromouriđin và inosin, cải biến riboza như phosphorothioat, phosphorođithioat, phosphoroselenoat, phosphorođiselenoat, phosphoroanilothioat, phosphoranilađat và phosphoroamiđat.

Thuật ngữ "vật truyền" có nghĩa là phân tử hoặc thực thể (ví dụ, axit nucleic, plasmit, thể thực khuẩn hoặc virut) bất kỳ mà thích hợp để biến nạp hoặc chuyển nhiễm vào tế bào chủ và chứa các trình tự axit nucleic mà dẫn đường và/hoặc kiểm soát (kết hợp với tế bào chủ) sự biểu hiện của một hoặc nhiều vùng mã hóa dị tương đồng được liên kết linh hoạt vào đó.

"Biến thể bảo toàn" của trình tự mã hóa phân tử liên kết, kháng thể hoặc đoạn của chúng được dùng để chỉ trình tự chứa các axit amin cải biến bảo toàn. "Axit amin cải biến bảo toàn" được dự định để chỉ các cải biến axit amin mà gây ảnh hưởng hoặc làm thay đổi không ở mức độ đáng kể đặc tính liên kết của kháng thể chứa trình tự axit amin. Các cải biến bảo toàn này bao gồm việc thay thế, bổ sung và xóa bỏ axit amin. Việc thay thế axit amin bảo toàn là việc mà trong đó gốc axit amin được thế bằng gốc axit amin có mạch bên tương tự. Nhóm các gốc axit amin có mạch bên tương tự đã được xác định trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nhóm này bao gồm các axit amin có mạch bên bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histiđin), mạch bên axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), mạch bên phân cực không tích điện (ví dụ, glyxin, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, xystein, tryptophan), mạch bên không phân cực (ví dụ, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, prolin, phenylalanin, methionin), mạch bên phân nhánh beta (ví dụ, threonin, valin,

isoleuxin) và mạch bên thơm (ví dụ, tyrosin, phenylalanin, tryptophan, histiđin). Các cải biến có thể được đưa vào protein liên kết theo sáng chế theo các kỹ thuật chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như gây đột biến định hướng điểm và gây đột biến bằng PCR. Thay thế axit amin bảo toàn còn có thể bao gồm các gốc axit amin không tồn tại trong tự nhiên mà thường được kết hợp vào bằng cách tổng hợp peptit theo phương pháp hóa học hơn là bằng cách tổng hợp trong hệ sinh học. Các axit amin không tồn tại trong tự nhiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giả peptit, dạng đảo hoặc dạng chuyển hóa của các gốc axit amin.

Thuật ngữ "epitop" là phần kháng nguyên mà được hệ miễn dịch nhận ra, như kháng thể hoặc đoạn của chúng. Trong sáng chế, thuật ngữ "epitop" được sử dụng thay thế cho cả các epitop biến dạng và epitop dạng thẳng. Epitop biến dạng bao gồm các phần không liên tục của trình tự axit amin của kháng nguyên, trong khi epitop thẳng được tạo ra trình tự liên tục của các axit amin của kháng nguyên.

Các thuật ngữ "điều trị", "điều trị bệnh", "việc điều trị", "ngăn ngừa", "tránh" hoặc "phòng ngừa" bao gồm việc điều trị bệnh, điều trị nhằm mục đích phòng bệnh và ứng dụng trong đó làm giảm nguy cơ phát triển rối loạn hoặc yếu tố nguy cơ khác ở đối tượng. Việc điều trị bệnh không đòi hỏi chữa khỏi hoàn toàn rối loạn và bao hàm việc làm giảm các triệu chứng hoặc các yếu tố nguy cơ cơ bản.

2. Phân tử liên kết

Thuật ngữ "phân tử liên kết" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là protein hoặc peptit bất kỳ mà liên kết một cách đặc hiệu với polypeptit IL-18. "Phân tử liên kết" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các kháng thể và các đoạn của chúng, như các đoạn có chức năng miễn dịch. Thuật ngữ "đoạn có chức năng miễn dịch" của kháng thể hoặc chuỗi globulin miễn dịch như được dùng trong bản mô tả này là các loại protein liên kết chứa một phần (bất kể là phần này được thu được hoặc được tổng hợp bằng cách nào) của kháng thể mà thiếu ít nhất một vài trong các axit amin có mặt trong trình tự có độ dài đầy

đủ nhưng vẫn có khả năng liên kết một cách đặc hiệu với polypeptit IL-18. Các đoạn này có hoạt tính sinh học ở chỗ chúng liên kết với polypeptit IL-18. "Phân tử liên kết" để chỉ các protein mà liên kết một cách đặc hiệu với IL polypeptit -18 và còn có thể vô hiệu hóa tương tác của polypeptit IL-18 với thụ thể IL-18.

Thuật ngữ "phân tử liên kết" được dùng trong bản mô tả này cũng loại trừ protein IL-18 liên kết có trong tự nhiên và IL-18 BP phân lập, ví dụ như đã được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2001/085201.

Phân tử liên kết theo sáng chế liên kết một cách đặc hiệu với IL-18, trong đó phân tử liên kết này không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này này không phải là IL-18BP.

Thuật ngữ "không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP)" được dùng trong bản mô tả này để chỉ phân tử liên kết mà liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) với K_D là 1 x 10^{-5}M hoặc thấp hơn.

Một cách khác để đánh giá việc phân tử liên kết chỉ liên kết với IL-18 mà không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) được bộc lộ trong bản mô tả này trong Phần Ví dụ, phần 9.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phân tử liên kết sẽ liên kết một cách đặc hiệu với IL-18, trong đó phân tử này liên kết không cạnh tranh với IL-18 protein liên kết (IL-18 BP) để liên kết với IL-18 khi IL-18BP liên kết với IL-18.

Các thuật ngữ "cạnh tranh", "việc cạnh tranh" và "cạnh tranh chéo" và các biến thể ngữ pháp của chúng được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này được dùng để chỉ khả năng của phân tử liên kết khi cạnh tranh với IL-18BP trong liên kết với IL-18 khi mà IL-18BP đã liên kết với IL-18 trước. Phân tử liên kết theo sáng chế, như kháng thể hoặc đoạn của chúng không cạnh tranh theo nghĩa này. Việc cạnh tranh giữa các phân tử liên kết được xác định theo thử nghiệm trong đó phân tử liên kết được thử về liên kết đặc hiệu

với IL-18 khi IL-18 liên kết với IL-18BP. Để tránh nghi ngờ, nếu phân tử liên kết có thể thay thế cho IL18 trong IL phức -18/IL-18BP, thì phân tử liên kết này cạnh tranh với IL-18 BP khi liên kết với IL-18.

Phân tử liên kết theo sáng chế không phải là IL-18 BP, kể cả IL-18BP phân lập hoặc IL-18BP có trong tự nhiên.

Phân tử liên kết có thể được chọn từ cấu trúc sau: kháng thể, đoạn của kháng thể, kháng thể có miền thay đổi đơn, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, kháng thể đa trị, kháng thể có miền thay đổi kép, thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử fibronectin, adnectin, DARPin, avime, thể có ái tính, anticalin, affilin, chất mô phỏng biểu vị của protein hoặc hỗn hợp của chúng và như được bộc lộ trong bản mô tả này dưới đây.

Được ưu tiên nếu IL-18 chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO:1 (IL-18 của người) hoặc SEQ ID NO:2 (IL-18 của khỉ cynomolgus).

Cấu trúc IL-18BP khác biệt ở chỗ miền đơn giống Ig và giống với đoạn ngoại bào của các thụ thể xytokin có cấu trúc giống Ig. IL-18 BP của người đã được xác định trong bốn dạng đồng chức năng khác nhau. IL-18BP dạng đồng chức năng a (IL-18BPa) thể hiện ái lực đối với IL-18 lớn nhất với tốc độ liên kết nhanh, tốc độ phân ly chậm, và hằng số phân ly (K_D) là 399 pM. IL-18BP dạng đồng chức năng c (IL-18BPc) có cùng miền Ig của IL-18BPa ngoại trừ là 29 axit amin cuối cùng ở đầu tận cùng C. K_D của IL-18BPc ít hơn 10 lần (2,94nm) so với IL-18BPa. Tuy nhiên, IL-18BPa và IL-18BPc làm trung hòa >95% IL-18 ở lượng dư phân tử gam là hai. Các dạng đồng chức năng IL-18BP b và d thiếu miền Ig cạnh tranh và thiếu khả năng liên kết với hoặc làm trung hòa IL-18. IL-18BP của chuột đồng đã biết là ở hai dạng đồng chức năng, dạng đồng chức năng c và d, có miền Ig giống hệt và cũng làm trung hòa >95% IL-18 của chuột đồng ở lượng dư phân tử gam là hai. Tuy nhiên, IL-18BPd của chuột đồng, mà có cùng motif đầu tận cùng C với IL-18 BPa của người, cũng làm trung hòa IL-18 của người (Kim *et al.* (2000) *Proc Natl Acad Sci*, 97(3):1190- 1195).

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "IL-18BP" để chỉ các protein liên kết với IL-18 của người, của chuột đồng hoặc virut ở mọi dạng đồng chức năng, kể cả dạng có trong tự nhiên, phân lập hoặc được xử lý như IL-18BP đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2001/085201 mà mô tả các chất tương tự IL-18BP ("mutein") trong đó một hoặc nhiều axit amin được chèn vào, được thay thế bằng các thay thế bảo toàn khác nhau hoặc bị xóa bỏ, protein dung hợp IL-18BP (ví dụ, protein dung hợp của IL-18BP và chuỗi nặng của vùng globulin miễn dịch hoặc Fc) và các chất dẫn xuất chức năng như IL-18BP PEG-yl hóa.

Theo một phương án, phân tử liên kết theo sáng chế, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18 BP, trong đó phân tử liên kết này liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này :

a. được bao gồm trong các axit amin sau của IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1:

   i. các axit amin 41 và 42 và các axit amin từ 87 đến 97; hoặc

   ii. các axit amin từ 138 đến 160; hoặc

   iii. các axit amin từ 177 đến 181; hoặc

   iv. các axit amin từ 41 và 42, các axit amin từ 87 đến 97, các axit amin từ 138 đến 160 và các axit amin từ 177 đến 181; hoặc

   v. các axit amin từ 41, 42, 87; 89; 90; hoặc

   vi. các axit amin từ 93, 94; 95, 96; hoặc

   vii. các axit amin từ 140; 141; 150; 177; hoặc

   viii. các axit amin từ 92; 93; 94; 138; 140; 152; 157; hoặc

ix. các axit amin từ 142; 143; 150; 152; hoặc

x. các axit amin từ 143; 144; 145; 177; 180; hoặc

xi. các axit amin từ 41, 42, 87; 89; 90; 93, 94; 95, 96; 140; 141; 150; 177; hoặc

xii. các axit amin từ 92; 93; 94; 138; 140; 142; 143; 144; 145; 150; 152; 157; 177; 180; hoặc

xiii. các axit amin từ 41; 42, 87; 89; 90; 92; 93, 94; 95, 96; 138; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 150; 152; 157; 177; 180; hoặc

b. chứa ít nhất một, hai, ba, bốn axit amin trong các axit amin bất kỳ như được xác định trong số các nhóm từ (i) đến (xiii) được liệt kê trong a); hoặc

c. chứa các axit amin bất kỳ như được xác định trong số các nhóm từ (iv) đến (xii) được liệt kê trong a).

Theo phương án khác, phân tử liên kết theo sáng chế, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này này không phải là IL-18 BP, trong đó phân tử liên kết này liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này chứa các axit amin Arg140 và Glu152. Theo một phương án, epitop này còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Gln92, Pro93, Gly95, Pro143, Glu157 hoặc Glu177. Theo phương án khác, epitop này còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Arg94, Met96, Phe138, Ser141, Gly144, His145, Asp146, Gln150 hoặc Leu180.

Theo một phương án của sáng chế, phân tử liên kết này liên kết một cách đặc hiệu với IL-18, trong đó phân tử liên kết không liên kết với phức IL-18/IL-18 protein liên kết dạng đồng chức năng a hoặc dạng đồng chức năng c (IL-18 BPa hoặc IL-18BPc), trong đó phân tử liên kết được chọn từ: kháng thể, đoạn của kháng thể, kháng thể có miền thay đổi đơn, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, kháng thể đa trị,kháng thể có miền

thay đổi kép, thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử fibronectin, adnectin, DARPin, avime, thể có ái tính, anticalin, affilin, chất mô phỏng biểu vị của protein hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu IL-18 chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO:1 (IL-18 của người) hoặc SEQ ID NO:2 (IL-18 của khỉ cynomolgus). Tốt hơn nữa, nếu phân tử liên kết là kháng thể hoặc đoạn của chúng.

Theo phương án khác, phân tử liên kết theo sáng chế, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/IL-18 protein liên kết dạng đồng chức năng a hoặc dạng đồng chức năng c (IL-18 BPa hoặc IL-18BPc) và trong đó, phân tử liên kết này này không phải là IL-18 BP, trong đó phân tử liên kết này liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này chứa các axit amin Arg140 và Glu152. Theo một phương án, epitop này còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Gln92, Pro93, Gly95, Pro143, Glu157 hoặc Glu177, và trong đó phân tử liên kết này được chọn từ: kháng thể, một đoạn của kháng thể, kháng thể có miền thay đổi đơn, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, kháng thể đa trị, kháng thể có miền thay đổi kép, thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử fibronectin, adnectin, DARPin, avime, thể có ái tính, anticalin, affilin, chất mô phỏng biểu vị của protein hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, phân tử liên kết theo sáng chế, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/IL-18 protein liên kết dạng đồng chức năng a hoặc dạng đồng chức năng c (IL-18 BPa hoặc IL-18BPc) và trong đó, phân tử liên kết này này không phải là IL-18 BP, trong đó phân tử liên kết này liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này chứa các axit amin Arg140 và Glu152 và trong đó, phân tử liên kết này là kháng thể hoặc đoạn của chúng. Theo phương án này, epitop này có thể còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Gln92, Pro93, Gly95, Pro143, Glu157 hoặc Glu177.

Phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng ức chế một hoặc nhiều các hoạt tính sinh học của IL-18 như điều biến Th1; điều biến Th2, điều biến NK, điều biến bạch cầu

trung tính, điều biến dòng bạch cầu đơn nhân thành đại thực bào, điều biến tế bào ưa eosin, điều biến tế bào B, điều biến xytokin, điều biến chất hóa ứng động; điều biến phân tử bám dính, và điều biến thu nhận tế bào. Theo một phương án, phân tử liên kết theo sáng chế sẽ ức chế việc sản sinh interferon gama (INF-γ) phụ thuộc vào IL-18, tốt hơn là ở các tế bào KG-1. Theo phương án khác theo sáng chế, phân tử liên kết sẽ ức chế việc sản sinh interferon gama (INF-γ) phụ thuộc vào IL-18 ở các tế bào KG-1 với IC_{50} bằng 10nM hoặc thấp hơn hoặc bằng 1nM hoặc thấp hơn hoặc bằng 100pM hoặc thấp hơn trong thử nghiệm như được xác định dưới đây trong các ví dụ của bản mô tả này.

Phân tử liên kết theo sáng chế sẽ liên kết một cách đặc hiệu với IL-18 có hằng số phân ly (K_D) bằng 10nM hoặc thấp hơn trong thử nghiệm như được xác định dưới đây trong các ví dụ của bản mô tả này. Theo một phương án, K_D bằng 1nM hoặc thấp hơn. Theo phương án khác, phân tử liên kết có K_D bằng 100pM hoặc thấp hơn và phân tử liên kết là kháng thể hoặc đoạn của chúng.

Phân tử liên kết theo sáng chế có thể là phân tử liên kết kết tinh, tốt hơn là phân tử liên kết kết tinh giải phóng có kiểm soát và/hoặc dạng không chứa chất mang. Theo một phương án, phân tử liên kết kết tinh là kháng thể hoặc đoạn của chúng. Theo phương án khác, phân tử liên kết kết tinh có thời gian bán tồn *in vivo* dài hơn so với dạng hòa tan của nó và vẫm giữ được chức năng sinh học của nó sau khi kết tinh.

Phân tử liên kết theo sáng chế cũng có thể là một phần của phức mà chứa phân tử liên kết và IL-18. Tốt hơn, nếu phân tử liên kết là kháng thể hoặc đoạn của chúng trong phức với IL-18.

Cuối cùng, phân tử liện kết theo sáng chế còn có thể cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18 của người.

2) Kháng thể

Phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm các kháng thể hoặc các đoạn của chúng, được phân lập và được xác định cấu trúc như được bộc lộ dưới đây trong bản mô tả này và như được thể hiện trên các Hình 1 và 2.

2.1) Kháng thể của người

Như được dùng trong bản mô tả này, kháng thể của người hoặc đoạn của chúng chứa các vùng thay đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ mà là " sản phẩm của" hoặc "thu được từ" trình tự dòng mầm cụ thể nếu các vùng thay đổi hoặc chuỗi kháng thể có chiều dài đầy đủ thu được từ hệ sử dụng các gen globulin miễn dịch dòng mầm của người. Các hệ này bao gồm việc gây miễn dịch cho chuột biến đổi gen mang gen globulin miễn dịch của người bằng kháng nguyên đáng quan tâm hoặc thư viện gen sàng lọc globulin miễn dịch của người biểu hiện kháng nguyên đáng quan tâm trên thể thực khuẩn. Kháng thể của người hoặc đoạn của chúng là "sản phẩm của" hoặc "thu được từ" trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người có thể được xác định bằng cách so sánh trình tự axit amin của kháng thể của người với trình tự axit amin của globulin miễn dịch dòng mầm của người và chọn lọc trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người mà có trình tự gần nhất (tức là % tương đồng lớn nhất) với trình tự của kháng thể của người. Kháng thể của người mà là "sản phẩm của" hoặc "thu được từ" một trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người cụ thể có thể có sự khác biệt về axit amin so với trình tự dòng mầm, do, ví dụ, đột biến sinh dưỡng có trong tự nhiên hoặc gây định hướng điểm đột biến theo cách có chủ đích. Tuy nhiên, kháng thể đã chọn của người thường có trình tự axit amin giống hệt ít nhất 90% với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm của người và chứa các gốc axit amin xác định kháng thể của người là của người khi so với trình tự axit amin globulin miễn dịch dòng mầm của các loài khác (ví dụ, trình tự dòng mầm của chuột đồng). Trong các trường hợp nhất định, kháng thể của người có thể có trình tự axit amin giống hệt ít nhất 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc ít nhất 95%, hoặc thậm chí ít nhất 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm. Nói

chung, kháng thể của người thu được từ trình tự dòng mầm của người cụ thể sẽ biểu hiện không nhiều hơn 10 axit amin khác biệt so với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm của người. Trong các trường hợp nhất định, kháng thể của người có thể biểu hiện không nhiều hơn 5, hoặc thậm chí không nhiều hơn 4, 3, 2, hoặc 1 axit amin khác biệt so với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm.

Các kháng thể của người có thể được tạo ra theo nhiều phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các kháng thể của người có thể được tạo ra theo phương pháp lai tế bào bằng cách sử dụng dòng tế bào u tủy của người hoặc thể lai khác loài của chuột nhắt-người (Kozbor, *J Immunol*; (1984) 133:3001; Brodeur, *Monoclonal Isolated Antibody Production Techniques and Applications*, pp51-63, Marcel Dekker Inc, 1987). Các phương pháp khác bao gồm việc sử dụng thư viện thể thực khuẩn hoặc chuột nhắt chuyển gen mà đều sử dụng kho gồm các vùng thay đổi của người (Winter G; (1994) *Annu Rev Immunol* 12:433-455, Green LL, (1999) *J Immunol Methods* 231:11-23).

Một vài chủng chuột nhắt chuyển gen hiện đã có sẵn trong đó các locut globulin miễn dịch của chuột nhắt đã được thế bằng đoạn gen globulin miễn dịch của người (Tomizuka K, (2000) *Proc Natl Acad Sci*, 97:722-727; Fishwild DM (1996) *Nature Biotechnol* 14:845-851; Mendez MJ, (1997) *Nature Genetics* 15:146-156). Khi cho thử với kháng nguyên, các con chuột nhắt này sẽ có khả năng tạo ra kho kháng thể của người mà từ đó các kháng thể đáng quan tâm có thể được chọn lựa. Đặc biệt lưu ý là hệ là Trimera™ (Eren R *et al*, (1988) *Immunology* 93:154-161) trong đó các tế bào lympho của người được cấy ghép vào chuột nhắt đã bị chiếu xạ, hệ kháng thể phân lập tế bào lympho chọn lọc (SLAM, Babcook *et al*, *Proc Natl Acad Sci* (1996) 93:7843-7848), trong đó tế bào lympho của người (hoặc các loài khác) được tuyển chọn một cách có hiệu quả thông qua quy trình sản sinh kháng thể phân lập *in vitro* được thu gom ở mức độ lớn, tiếp theo

là quy trình hòa tan tách lớp, giới hạn và lựa chọn và XenomouseTM (Abgenix Inc). Một cách thức khác do Morphotek Inc cung cấp là áp dụng công nghệ Morphodoma™.

Công nghệ biểu hiện thể thực khuẩn có thể được dùng để tạo ra các kháng thể của người và các đoạn của chúng (McCafferty; (1990) *Nature*, 348:552-553 và Griffiths AD *et al* (1994) *EMBO* 13:3245-3260). Theo công nghệ này, các gen miền thay đổi của kháng thể phân lập được tách dòng vào khung vào phần bao phủ nhiều hoặc ít của gen protein của thể thực khuẩn dạng sợi như M13 hoặc fd và thể hiện (thông thường với sự trợ giúp của thể thực khuẩn trợ giúp) chức năng phân lập các đoạn kháng thể trên bề mặt của phần tử thể thực khuẩn. Việc lựa chọn trên cơ sở đặc tính chức năng của kháng thể phân lập gây ra chọn lọc gen mã hóa kháng thể phân lập có các tính chất này. Kỹ thuật biểu hiện thể thực khuẩn có thể được dùng để chọn lọc các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên từ thư viện gồm các tế bào B của người lấy từ các cá thể bị gây mắc bệnh hoặc rối loạn hoặc theo cách khác, từ cá thể cho là người cụ thể (Marks; *J Mol Bio* (1991) 222:581-591,). Khi một kháng thể phân lập của người nguyên vẹn cần phải chứa vùng Fc, sẽ cần phải tái tách dòng mảnh được lấy từ thể thực khuẩn thể hiện vào các vật truyền biểu hiện của động vật có vú chứa các vùng ổn định mong muốn và thiết lập dòng tế bào biểu hiện phù hợp.

Kỹ thuật làm thành thục về ái lực (Marks; *Biotechnol* (1992) 10:779-783) có thể được dùng để tạo ra ái lực liên kết trong đó ái lực của kháng thể phân lập ban đầu của người được cải thiện bằng cách thay thế lần lượt các vùng thay đổi của chuỗi H và L bằng các biến thể có trong tự nhiên và chọn lọc trên cơ sở của ái lực liên kết đã cải thiện. Các biến thể của kỹ thuật này như 'in epitop' hiện cũng đã được mô tả (WO 93/06213; Waterhouse; *Nucl Acids Res* (1993) 21:2265-2266).

Nhiều phương án (đã được liệt kê) của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Cần biết rằng các đặc trưng được nêu trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các đặc trưng cụ thể khác để tạo ra các phương án khác nữa theo sáng chế.

Phương án 1: Phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), trong đó phân tử liên kết này là kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó; tốt hơn nếu là kháng thể phân lập đơn dòng của người hoặc đoạn của nó.

Phương án 2: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 1, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này:

a. được bao gồm trong các axit amin sau của IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1:

i. các axit amin 41 và 42 và các axit amin từ 87 đến 97; hoặc

ii. các axit amin từ 138 đến 160; hoặc

iii. các axit amin từ 177 đến 181; hoặc

iv. các axit amin 41 và 42, các axit amin từ 87 đến 97, các axit amin từ 138 đến 160 và các axit amin từ 177 đến 181; hoặc

v. các axit amin 41, 42, 87; 89; 90; hoặc

vi. các axit amin 93, 94; 95, 96; hoặc

vii. các axit amin 140; 141; 150; 177; hoặc

viii. các axit amin 92; 93; 94; 138; 140; 152; 157; hoặc

ix. các axit amin 142; 143; 150; 152; hoặc

x. các axit amin 143; 144; 145; 177; 180; hoặc

xi. các axit amin 41, 42, 87; 89; 90; 93, 94; 95, 96; 140; 141; 150; 177; hoặc

xii. các axit amin 92; 93; 94; 138; 140; 142; 143; 144; 145; 150; 152; 157; 177; 180; hoặc

xiii. các axit amin 41; 42, 87; 89; 90; 92; 93, 94; 95, 96; 138; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 150; 152; 157; 177; 180; hoặc

b. chứa ít nhất một, hai, ba, bốn axit amin bất kỳ như được xác định trong số các nhóm từ (i) đến (xiii) được liệt kê trong a); hoặc

c. chứa các axit amin bất kỳ như được xác định trong số các nhóm từ (iv) đến (xii) được liệt kê trong a).

Phương án 3: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 1, mà liên kết với epitop IL-18 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó epitop này chứa các axit amin Arg140 và Glu152.

Phương án 4: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 3, trong đó epitop này còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Gln92, Pro93, Gly95, Pro143, Glu157 hoặc Glu177.

Phương án 5: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 3 và 4, trong đó epitop này còn chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Arg94, Met96, Phe138, Ser141, Gly144, His145, Asp146, Gln150 hoặc Leu180.

Phương án 6: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó IL-18 chứa các axit amin từ axit amin 37 đến axit amin 193 của SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:2.

Phương án 7: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó ức chế việc sản sinh interferon gama (INF-γ) phụ thuộc vào IL-18.

Phương án 8: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 với KD bằng 100pM hoặc thấp hơn.

Phương án 9: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó còn cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 10: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 9 hoặc SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 11 hoặc SEQ ID NO: 12 hoặc SEQ ID NO: 13 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 11: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 4 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6

hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 12: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 11, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 4 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 13: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 9 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 14: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 13, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 9 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 15: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 13 hoặc 14, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, trong đó kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 9 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Được ưu tiên nếu kháng thể của người đã được phân lập là kháng thể của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó, tốt hơn nữa kháng thể đơn dòng của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó.

Phương án 16: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 10 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 17: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 11 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID

NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 18: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 12 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 19: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 10, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 13 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 20: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 19, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn

của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 13 hoặc các biến thể bảo toàn của nóvà vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 21: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 19 hoặc 20, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1 trong đó kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 13 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và
vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Được ưu tiên nếu kháng thể của người đã được phân lập là kháng thể của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó, tốt hơn nữa kháng thể đơn dòng của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó.

Phương án 22: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 75 hoặc SEQ ID NO: 76 hoặc SEQ ID NO: 77 hoặc SEQ ID NO: 78 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 23: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 22, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 75 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 24: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 22, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18

và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 76 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 25: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 22, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 77 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 26: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 22, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 74 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 78 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 79 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 80 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID

NO: 81 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 82 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 27: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 106 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 107 hoặc SEQ ID NO: 122 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 108 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 109 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 110 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 111 hoặc SEQ ID NO: 126 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 28: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 27, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 106 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 107 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 108 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 109 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 110 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 111 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Được ưu tiên nếu kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó là kháng thể của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó, tốt hơn nữa kháng thể đơn dòng của người đã được phân lập hoàn toàn hoặc đoạn của nó.

Phương án 29: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 106 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 122 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 108 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 109 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 110 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 126 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 30: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và bao gồm vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 120 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 121 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 123 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 124 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 125 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 127 hoặc SEQ ID NO: 128 hoặc SEQ ID NO: 129 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 31: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 30, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 120 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 121 hoặc các biến

thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 123 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 124 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 125 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 127 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 32: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 30, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 120 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 121 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 123 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 124 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 125 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 128 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 33: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 30, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 120 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 121 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 123 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 124 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 125 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 129 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Các vùng CDR nêu trên được mô tả bằng cách sử dụng hệ Kabat (Kabat, E. A., *et al.*, 1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242,).

Theo một số phương án khác của sáng chế, kháng thể của người hoặc đoạn của nó chứa các vùng CDR được mô tả bằng cách sử dụng định nghĩa theo Chothia (Chothia *et al.*, (1987) *J Mol Biol* 196: 901-17).

Phương án 34: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 59 hoặc SEQ ID NO: 65 hoặc SEQ ID NO: 66 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 60 hoặc SEQ ID NO: 67 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 61 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 62 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 63 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 64 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 35: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 34, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 59 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 60 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 61 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 62 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID

NO: 63 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 64 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 36: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 35, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 37: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 34, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 65 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 60 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 61 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 62 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 63 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 64 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 38: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 37, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 39: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 34, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 66 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 67 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 61 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 62 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID

NO: 63 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 64 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 40: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 39, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 41: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 34, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và bao gồm vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 68 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 69 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 70 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 71 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 72 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 73 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 42: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và bao gồm vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 162 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 163 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 164 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 165 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 166 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 167 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Theo định nghĩa của Kabat, như nêu trên, các gốc axit amin trong miền thay đổi của chuỗi nặng (VH) CDR được đánh số 31 đến 35 (H-CDR1), 50 đến 65 (H-CDR2), và 95 đến 102 (H-CDR3); và các gốc axit amin trong miền thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) CDR được đánh số 24 đến 34 (L-CDR1), 50 đến 56 (L-CDR2), và 89 đến 97 (L-CDR3). Theo định nghĩa của Chothia, các axit amin trong VH CDR được đánh số 26 đến 32 (H-CDR1), 52 đến 56 (H-CDR2), và 95 đến 102 (H-CDR3); và các gốc axit amin trong VL được đánh số 26 đến 32 (L-CDR1), 50 đến 52 (L-CDR2), và 91 đến 96 (L-CDR3). Bằng cách kết hợp CDR theo cả hai định nghĩa của Kabat và Chothia và tính đến cả việc cài xen đối với các vòng dài hơn, các CDR chứa các gốc axit amin 26 đến 35 (H-CDR1), 50 đến 65 (H-CDR2), và 95 đến 102 (H-CDR3) trong VH của người và các gốc axit amin 24 đến 34 (L-CDR1), 50 đến 56 (L-CDR2), và 89 đến 97 (L-CDR3) trong VL của người.

Phương án 43: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) chứa SEQ ID NO: 14 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trong đó vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 tương ứng với các axit amin 26 đến 35 của SEQ ID NO: 14; và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 tương ứng với các axit amin 50 đến 66 của SEQ ID NO: 14; và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 tương ứng với các axit amin 99 đến 108 SEQ ID NO: 14;

và trong đó, vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa:

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 tương ứng với các axit amin 23 đến 35 của SEQ ID NO: 16; và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 tương ứng với các axit amin 51 đến 57 SEQ ID NO: 16; và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 tương ứng với các axit amin 90 đến 100 của SEQ ID NO: 16.

Phương án 44: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 43, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 45: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 43 hoặc 44, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 46: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) chứa SEQ ID NO: 18 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và vùng thay đổi của chuỗi nhẹ

(VL) chứa SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, và trong đó vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) chứa:

i. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR1 tương ứng với các axit amin 26 đến 35 của SEQ ID NO: 18; và

ii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR2 tương ứng với các axit amin 50 đến 66 của SEQ ID NO: 18; và

iii. vùng thay đổi của chuỗi nặng H-CDR3 tương ứng với các axit amin 99 đến 108 của SEQ ID NO: 18;

và trong đó, vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa:

iv. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 tương ứng với các axit amin 23 đến 35 của SEQ ID NO: 20; và

v. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 tương ứng với các axit amin 51 đến 57 của SEQ ID NO: 20; và

vi. vùng thay đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 tương ứng với các axit amin 90 đến 100 của SEQ ID NO: 20.

Phương án 47: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 46, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 48: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 46 hoặc 47, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP)

và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1.

Do mỗi kháng thể của người có thể liên kết với IL18 và tính đặc hiệu liên kết đối với kháng nguyên được tạo ra chủ yếu là do các vùng CDR1, 2 và 3, các trình tự H-CDR1, 2 và 3 và các trình tự L-CDR1, 2 và 3 có thể "được kết hợp và ghép đôi" (tức là các CDR thu được từ các kháng thể khác nhau của người có thể được trộn và ghép đôi, mỗi kháng thể chứa một tập hợp H-CDR1, 2 và 3 và tập hợp L-CDR1, 2 và 3 sẽ tạo ra phân tử liên kết kháng IL18 khác theo sáng chế. Việc liên kết với IL18 của các kháng thể "được kết hợp và ghép đôi" này có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm liên kết nêu trong các ví dụ (ví dụ, ELISA). Khi các trình tự VH CDR được trộn và ghép đôi, các trình tự CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 thu được từ trình tự VH cụ thể nên được thế bằng trình tự CDR có cấu trúc tương tự. Tương tự, khi VL các trình tự CDR được trộn và ghép đôi, các trình tự CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 thu được từ trình tự VL cụ thể nên được thế bằng trình tự CDR có cấu trúc tương tự. Chuyên gia trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra rằng các trình tự VH và VL mới có thể được tạo ra bằng cách thay thế một hoặc nhiều các trình tự CDR vùng VH và/hoặc VL bằng các trình tự có cấu trúc tương tự từ các trình tự CDR nêu ở đây cho các kháng thể của người theo sáng chế (Hình 1 và Hình 2).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể của người đã được phân lập liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa các trình tự axit amin VH được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14, 18, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 83, 87, 90, 93, 112, 130 và 138 và các trình tự axit amin VL được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16, 20, 85, 114, 132, 140, 147 và 153. Các kháng thể khác theo sáng chế bao gồm các axit amin mà đã được đột biến bằng cách xóa bỏ axit amin, cài xen hoặc thay thế, mà có độ đồng nhất ít nhất 60, 70, 80, 90 hoặc 95 tính theo phần trăm trong các vùng CDR với các vùng CDR được nêu trong các trình tự nêu trên. Theo một số phương án, được bao gồm là các trình tự axit amin đột biến trong

đó không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 axit amin bị đột biến bằng cách xóa bỏ axit amin, cài xen hoặc thay thế trong các vùng CDR so với các vùng CDR được nêu trong các trình tự nêu trên.

Phương án 49: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 50: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 49, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, trong đó axit amin asparagin (Asn; N) ở vị trí 30 của trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO: 28 được thế bằng axit amin được chọn từ lysin (Lys; K) hoặc serin (Ser; S) hoặc threonin (Thr; T) hoặc alanin (Ala; A) hoặc glutamat (Glu; E) hoặc histiđin (His; H) hoặc leuxin (Leu ; L) hoặc glutamin (Gln; Q) hoặc arginin (Arg; R) hoặc valin (Val; V) hoặc tyrosin (Tyr; Y) hoặc isoleuxin (Ile; I) hoặc glyxin (Gly; G).

Phương án 51: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 49 hoặc 50, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 52: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 49 đến 51, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của chúng liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là, epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 53: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 54: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 53, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 55: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 53 đến 55, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop

này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 56: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 53, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng, trong đó axit amin lysin (Lys; K) ở vị trí 30 của trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO: 14 được thế bằng axit amin được chọn từ asparagin (Asn; N) hoặc serin (Ser; S) hoặc threonin (Thr; T) hoặc alanin (Ala; A) hoặc glutamat (Glu; E) hoặc histiđin (His; H) hoặc leuxin (Leu ; L) hoặc glutamin (Gln; Q) hoặc arginin (Arg; R) hoặc valin (Val; V) hoặc tyrosin (Tyr; Y) hoặc isoleuxin (Ile; I) hoặc glyxin (Gly; G).

Phương án 57: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 56, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 58: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 55 hoặc 57, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93,

Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 59: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 18 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 60: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 59, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 61: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 59 hoặc 60, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của chúng liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 62: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã

được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 63: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 62, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, trong đó

i. axit amin glutamat (Glu; E) ở vị trí 1 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin glutamin (Gln; Q) và

ii. trong đó axit amin asparagin (Asn; N) ở vị trí 30 của trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ serin (Ser; S) hoặc threonin (Thr; T) hoặc aspartat (Asp; D).

Phương án 64: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 63, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, trong đó

i. axit amin glutamat (Glu; E) ở vị trí 1 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin glutamin (Gln; Q); và

ii. trong đó axit amin asparagin (Asn; N) ở vị trí 30 của trình tự được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ serin (Ser; S) hoặc threonin (Thr; T) hoặc aspartat (Asp; D); và

iii. trong đó axit amin methionin (Met; M) ở vị trí 54 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ tyrosin (Tyr; Y) hoặc asparagin (Asn; N) hoặc isoleuxin (Ile; I).

Phương án 65: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án từ 62 đến 64, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 66: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 65 đến 66, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 67: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 62, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa

trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, trong đó

i. axit amin glutamat (Glu; E) ở vị trí 1 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin glutamin (Gln; Q) và

ii. trong đó axit amin serin (Ser; S) ở vị trí 31 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ threonin (Thr; T) hoặc asparagin (Asn; N) hoặc alanin (Ala; A).

Phương án 68: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 67, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó, trong đó

i. axit amin glutamat (Glu; E) ở vị trí 1 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin glutamin (Gln; Q); và

ii. trong đó axit amin serin (Ser; S) ở vị trí 31 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ threonin (Thr; T) hoặc asparagin (Asn; N) hoặc alanin (Ala; A).

iii. trong đó axit amin methionin (Met; M) ở vị trí 54 của trình tự đã được thể hiện bằng SEQ ID NO: 40 được thế bằng axit amin được chọn từ tyrosin (Tyr; Y) hoặc asparagin (Asn; N) hoặc isoleuxin (Ile; I).

Phương án 69: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án 67 hoặc 68, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 70: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 67 đến 69, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 72: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH) được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 22 hoặc SEQ ID NO: 25 SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 31 hoặc SEQ ID NO: 34 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 73: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa vùng thay đổi của chuỗi nặng (VH)

trình tự axit amin được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 37 và trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nhẹ (VL) được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 74: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43, 47, 50, 53, 56, 96, 100, 103, 116, 134, 142 và 158 hoặc các biến thể bảo toàn của nó; và trình tự axit amin VL được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45, 98, 118, 136, 144, 150, 156 và 160 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 75: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 76: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 75, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 77: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 75 hoặc 76, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với

epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 78: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 158 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 160 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 79: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án 78, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 80: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 78 hoặc 79, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của chúng liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180, tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 81: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 47 hoặc SEQ ID NO: 50 hoặc SEQ ID NO: 56 hoặc các biến thể bảo toàn của chúng và trình tự axit amin VL được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 82: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 53 hoặc SEQ ID NO: 100 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 160 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 83: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo các phương án từ 81 hoặc 82, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 84: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 81 đến 83, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và kháng thể hoặc đoạn của nó liên kết với epitop chứa Arg140 và Glu152 trên IL-18 như được xác định trong SEQ ID NO:1, epitop này còn tùy ý chứa một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 hoặc Leu180,

tốt hơn là epitop này còn chứa các axit amin Lys89, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96, Phe138, Ser141, Pro143, Gly144, Glu157, Glu177 và Leu180.

Phương án 85: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96 hoặc SEQ ID NO: 103 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 86: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 116 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 118 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 87: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 142 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 144 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

Phương án 88: Kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó kháng thể của người đã được phân lập hoặc đoạn của chúng liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-

18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chứa trình tự axit amin VH được chọn từ trình tự nêu trong SEQ ID NO: 134 hoặc các biến thể bảo toàn của nó và trình tự axit amin VL được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 136 hoặc SEQ ID NO: 150 hoặc SEQ ID NO: 156 hoặc các biến thể bảo toàn của nó.

2.2) Kháng thể được làm giống như kháng thể của người hoặc kháng thể khảm

Phương thức hiển thiên theo sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này là việc sử dụng kháng thể được làm giống như kháng thể của người hoặc kháng thể khảm thay cho các kháng thể của người.

Việc sử dụng các kháng thể không phải của người nguyên vẹn để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý ở người đã mang lại một tiềm năng để giải quyết vấn đề hiện có về tính sinh miễn dịch. Nghĩa là hệ miễn dịch của người bệnh có thể nhận biết kháng thể nguyên vẹn không phải của người đã được phân lập như là chất không tự thân và gây ra đáp ứng kháng thể. Đây là một căn cứ cụ thể khi dùng kháng thể phân lập không phải của người cho người bệnh. Nhiều kỹ thuật đã được phát triển trong nhiều năm để giải quyết vấn đề này và thường bao gồm việc làm giảm dấu hiệu sinh miễn dịch không phải của người trong kháng thể phân lập nguyên vẹn trong khi vẫn duy trì được sự tương đối dễ dàng để thu được các kháng thể không phải của người từ con vật được gây miễn dịch, ví dụ chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ. Hai phương thức rộng rãi đã được dùng để đạt được điều này. phương thức thứ nhất là các kháng thể khảm (đôi khi được gọi là "thể khảm"), mà thường bao gồm miền thay đổi không phải của người (ví dụ, của động vật gặm nhấm như của chuột nhắt) dung hợp với vùng ổn định của người. Vì vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể phân lập nằm trong các vùng thay đổi, kháng thể khảm đã được phân lập vẫn giữ được ái lực liên kết của nó đối với kháng nguyên nhưng có thêm các chức năng cảm ứng của vùng ổn định của người và do đó, nó có thể thực hiện các chức năng cảm ứng như đã nêu trên. Các kháng thể khảm thường được tạo ra bằng cách áp dụng các phương pháp dùng ADN tái tổ hợp. ADN mã hóa kháng thể (ví dụ, ADN bổ

trợ) được phân lập và được xác định trình tự bằng cách áp dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng liên kết một cách đặc hiệu với gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể phân lập theo sáng chế. Các tế bào lai có tác dụng làm nguồn tiêu biểu cho ADN này. Sau khi được phân lập, ADN được đưa vào các vật truyền biểu hiện mà sau đó, được chuyển nhiễm vào các tế bào chủ như *E.coli*, các tế bào COS, các tế bào CHO hoặc các tế bào u tủy mà không tạo ra protein của globulin miễn dịch để thu được kháng thể phân lập tổng hợp. ADN có thể được cải biến bằng cách thay thế trình tự mã hóa các chuỗi L và H của người bằng các vùng ổn định H và L không phải của người (ví dụ, của chuột đồng) tương ứng (Morrison; *PNAS* 81, 6851 (1984)).

Phương thức thứ hai bao gồm việc tạo ra các kháng thể được làm giống như kháng thể của người, trong đó phần không phải của người của kháng thể phân lập được giảm đi bằng cách làm cho các vùng thay đổi giống như vùng thay đổi của người vào. Hai kỹ thuật để làm giống như của người đã trở nên phổ biến. Kỹ thuật thứ nhất là làm giống như của người bằng cách ghép CDR. Các CDR tạo ra các vòng gần với đầu tận cùng N của kháng thể phân lập mà ở đó, chúng tạo thành bề mặt phủ lên khung cấu trúc do vùng khung tạo ra. Tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên của kháng thể phân lập được xác định chủ yếu bởi phép đo địa hình và bằng các tính chất hóa học của bề mặt CDR của nó. Tiếp đó, các đặc tính này được xác định bằng cấu hình của từng CDR, bằng cách sắp xếp tương đối của các CDR, và bằng bản chất và cách sắp xếp của các mạch bên của gốc chứa CDR. Việc làm giảm phần lớn độ sinh miễn dịch có thể đạt được bằng cách chỉ ghép các CDR của các kháng thể không phải của người (ví dụ, của chuột đồng) ('kháng thể cho') lên vùng khung hoạt động của người ('vùng khung hoạt động nhận') và các vùng ổn định (Jones *et al* (1986) *Nature* 321:522-525 và Verhoeyen M *et al* (1988) *Science* 239:1534-1536). Tuy nhiên, bản thân việc ghép CDR có thể không làm giữ lại các đặc tính liên kết kháng nguyên cạnh tranh và thường thấy rằng một số gốc trong khung (đôi khi được gọi là 'đột biến ngược') của kháng thể cho đã được phân lập cần

được bảo toàn trong hợp chất đã được làm giống như của người nếu ái lực liên kết kháng nguyên đáng kể cần được thu hồi (Queen C *et al.*, (1989) *Proc Natl Acad Sci* 86:10029-10033, Co, M *et al* (1991) *Nature* 351, 501-502). Trong trường hợp này, các vùng thay đổi của người biểu thị độ tương đồng trình tự lớn nhất với kháng thể phân lập cho không phải của người được chọn từ cơ sở dữ liệu để tạo ra vùng khung hoạt động (FR) của người. Các FR chọn lọc của người có thể được tạo ra từ các kháng thể liên ứng của người hoặc từng kháng thể của người. Nếu cần, các gốc chính của kháng thể cho phân lập được thế vào khung nhận của người để bảo toàn hình dạng CDR. Kháng thể phân lập được dựng mô hình trên máy tính có thể được sử dụng để giúp xác định các gốc quan trọng trong cấu trúc này.

Theo cách khác, việc làm cho giống người có thể được thực hiện bằng quy trình 'dán mặt'. Một phân tích thống kê về các vùng thay đổi của chuỗi nặng và nhẹ globulin miễn dịch của người và chuột đồng duy nhất cho thấy rằng kiểu mẫu chính xác của các gốc được bộc lộ là khác nhau ở các kháng thể của người và chuột đồng, và vị trí bề mặt cá biệt nhất được ưu tiên nhất có số ít gốc khác nhau (Padlan EA, *et al*; (1991) *Mol Immunol* 28:489-498 và Pedersen JT *et al* (1994) *J Mol Biol* 235:959-973). Do đó, có thể làm giảm tính sinh miễn dịch của Fv không phải của người bằng cách thay thế các gốc bộc lộ trong các vùng khung của nó mà khác biệt so với các gốc thường tìm thấy ở các kháng thể của người. Vì tính sinh kháng nguyên của protein có thể tương quan với khả năng tiếp cận của bề mặt, việc thay thế các gốc ở bề mặt có thể là đủ để làm cho vùng thay đổi của chuột nhắt 'trở nên vô hình" với hệ miễn dịch của người (xem cả: Mark GE *et al* (1994) trong *Handbook of Experimental Pharmacology* vol 113: *The pharmacology of monoclonal Antibodies*, Springer-Verlag, pp 105-134). Quy trình làm cho giống người này được gọi là 'dán mặt' vì chỉ có bề mặt của kháng thể phân lập bị thay đổi, các gốc hỗ trợ vẫn không bị thay đổi.

2.3) Đoạn kháng thể phân lập và kháng thể miền thay đổi đơn

Theo phương án khác của sáng chế, phân tử liên kết là một đoạn của kháng thể hoặc kháng thể có miền thay đổi đơn mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP). Tốt hơn, nếu phân tử liên kết là Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, dAb hoặc V_{HH}.

Theo cách truyền thống, các đoạn này được tạo ra bằng quá trình phân giải protein của kháng thể nguyên vẹn ví dụ bằng cách cắt bằng papain (chẳng hạn xem WO 94/29348) nhưng có thể được tạo ra trực tiếp từ theo cách tái tổ hợp các tế bào chủ biến nạp. Ngoài ra, các đoạn kháng thể phân lập có thể được tạo ra bằng cách áp dụng nhiều kỹ thuật xử lý nêu dưới đây.

Các đoạn Fv dường như có năng lượng tương tác giữa hai chuỗi của nó thấp hơn đoạn Fab. Để làm ổn định sự liên kết giữa miền VH và miền VL, các miền này được liên kết với peptit (Bird *et al*, (1988) *Science*, 242:423-426, Huston *et al*, (1998) *PNAS*, 85:5879-5883), cầu đisulfua (Glockshuber *et al*, (1990) *Biochemistry*, 29:1362-1367) và đột biến 'xoắn lỗ' (Zhu *et al* (1997), *Protein Sci*, 6:781-788). Các đoạn scFv có thể được tạo ra theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết (Whitlow *et al* (1991), *Methods companion Methods Enzymol*, 2:97-105 và Huston *et al* (1993) *Int Rev Immunol* 10:195-217). ScFv có thể được tạo ra trong các tế bào vi khuẩn như *E.coli* nhưng tốt hơn nếu nó được tạo ra trong tế bào nhân chuẩn. Một nhược điểm của scFv là sản phẩm đơn trị, mà ngăn ngừa sự liên kết gia tăng do liên kết đa trị, và thời gian bán tồn ngắn. Các nỗ lực để giải quyết các vấn đề này bao gồm $(scFv')_2$ hai hóa trị được tạo ra từ scFv còn chứa xystein ở đầu tận cùng C bằng cách liên hợp hóa học (Adams *et al* (1993) *Can Res* 53:4026-4034 và McCartney *et al* (1995) *Protein Eng*, 8:301-314) hoặc bằng cách đime hóa đặc hiệu điểm tự nhiên scFv chứa gốc xystein ở đầu tận cùng C không được ghép đôi (Kipriyanov *et al* (1995) *Cell. Biophys* 26:187-204). Theo cách khác, scFv có thể bị bắt tạo ra multime bằng cách thu ngắn nhóm liên kết peptit đến 3 và 12 gốc để tạo ra 'nhị thể' (Holliger *et al PNAS* (1993), 90:6444-6448). Việc làm giảm nhóm liên kết vẫn còn có thể tạo ra các trime scFv ('các tam thể', xem Kortt *et al* (1997) *Protein Eng*,

10:423-433) và tetrame ('các tứ thể', Le Gall *et al* (1999) *FEBS Lett*, 453:164-168). Việc tạo ra các hợp chất scFv hai hóa trị còn có thể đạt được bằng cách dung hợp gen với các motif dime hóa protein để tạo ra 'các kháng thể nhỏ' (Pack *et al* (1992) *Biochemistry* 31:1579- 1584) và 'các thể mini' (Hu *et al* (1996), *Cancer Res.* 56:3055-3061). Các cấu trúc đôi ScFv-sc-Fv ((scFv)2) còn có thể được tạo ra bằng cách liên kết hai đơn vị scFv bằng nhóm liên kết peptit thứ ba (xem Kurucz *et al* (1995) *J Immunol*, 154:4576-4582). Các nhị thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra thông qua việc kết hợp không đồng hóa trị các sản phẩm dung hợp hai mạch đơn bao gồm miền VH thu được từ một kháng thể phân lập được liên kết bằng nhóm liên kết ngắn với miền VL của kháng thể phân lập khác, (xem Kipriyanov *et al* (1998), *Int J Can* 77:763-772). Độ ổn định của các nhị thể đặc hiệu kép này có thể được gia tăng bằng cách đưa vào cầu đisulfua hoặc đột biến 'xoắn lỗ' như nêu trên hoặc bằng cách tạo ra các nhị thể mạch đơn (ScDb) trong đó hai đoạn scFv lai được nối với nhau thông qua nhóm liên kết peptit (xem Kontermann *et al* (1999) *J Immunol Methods* 226:179-188). Các hợp chất đặc hiệu kép bốn hóa trị là sẵn có, ví dụ bằng cách dung hợp đoạn scFv với miền CH3 của hợp chất IgG hoặc với đoạn Fab thông qua vùng bản lề (xem Coloma *et al* (1997) *Nature Biotechnol*, 15:159-163). Theo cách khác, các hợp chất đặc hiệu đôi bốn hóa trị đã được tạo ra bằng cách dung hợp các nhị thể chuỗi đơn đặc hiệu kép (xem Alt *et al* (1999) *FEBS Lett* 454:90-94). Các hợp chất đặc hiệu đôi bốn hóa trị nhỏ hơn cũng có thể được tạo được bằng cách đime hóa cấu trúc đôi scFv-scFv với nhóm liên kết chứa motif xoắn-nút-xoắn (các kháng thể mini DiBi, xem Muller *et al* (1998) *FEBS Lett* 432:45-49) hoặc hợp chất chuỗi đơn chứa bốn miền thay đổi của kháng thể phân lập (VH và VL) theo hướng ngăn ngừa sự ghép đôi trong phân tử (nhị thể dạng đôi, xem Kipriyanov *et al*, (1999) *J Mol Biol* 293:41-56). Các đoạn F(ab')2 đặc hiệu kép có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hóa học các đoạn Fab' hoặc bằng cách đime hóa khác loại thông qua khóa kéo leuxin (xem: Shalaby *et al* (1992) *J Exp Med* 175:217-225 và Kostelny *et al* (1992), *J Immunol* 148:1547-1553).

Thuật ngữ "kháng thể có miền thay đổi đơn" để chỉ miền thay đổi của kháng thể (VH, V_{HH}, VL) mà liên kết đặc hiệu kháng nguyên hoặc epitop độc lập với vùng hoặc miền V khác nhau. Kháng thể có miền thay đổi đơn có thể có mặt trong ở dạng (ví dụ, homo-multime hoặc hetero-multime) với các vùng thay đổi hoặc miền thay đổi khác nhau khác mà các vùng hoặc miền khác này không cần thiết cho mối liên kết kháng nguyên với miền thay đổi đơn (tức là khi kháng thể miền đơn liên kết độc lập với kháng nguyên có miền thay đổi khác). Các thuật ngữ "miền kháng thể" hoặc "dAb" được dùng ở đây cũng giống như "kháng thể có miền thay đổi đơn" có khả năng liên kết với kháng nguyên. Kháng thể có miền thay đổi đơn có thể là miền thay đổi của kháng thể người, nhưng còn bao gồm cả miền thay đổi đơn của kháng thể thu được từ các loài khác như V_{HH} dAb của động vật gặm nhấm (ví dụ, như đã được bộc lộ trong WO 00/29004), cá mập miệng bản lề và lạc đà. V_{HH} lạc đà là các polypeptit của miền thay đổi đơn thu được từ các loài bao gồm lạc đà, lạc đà không bướu, lạc đà alpaca, lạc đà một bướu, và lạc đà thảo nguyên, mà sản sinh ra các kháng thể có chuỗi nặng mà tự nhiên không có chuỗi nhẹ. Miền V_{HH} này có thể đã được làm giống như của người theo các kỹ thuật chuẩn sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này, và miền này còn được coi là "miền kháng thể" theo sáng chế. Như được dùng trong bản mô tả này, "VH" bao gồm miền V_{HH} của lạc đà.

2.4) Kháng thể tương đồng hoặc các đoạn của nó và các biến thể bảo toàn

Theo phương án khác của sáng chế, phân tử liên kết là kháng thể hoặc đoạn của nó mà có các trình tự axit amin vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc các trình tự axit amin của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là tương đồng với các trình tự axit amin của các kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả này, và trong đó các kháng thể tương đồng hoặc đoạn của nó vẫn giữ được các tính chất chức năng phân tử liên kết theo sáng chế mong muốn.

Ví dụ, sáng chế đề xuất kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó chứa VH và VL, trong đó: VH đồng nhất ít nhất 80%, hoặc ít nhất 90% với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được thể hiện trong SEQ ID NO:14; 18; 22; 25; 28; 31; 34; 37; 40; 83; 87; 90; 93; 112; 130 hoặc 138; VL đồng nhất ít nhất 80%, hoặc ít nhất 90% với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được thể hiện trong SEQ ID NO:16; 20; 85; 114; 132; 140; 147 hoặc 153, trong đó kháng thể tương đồng liên kết đặc hiệu với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP). Kháng thể tương đồng có thể thể hiện ít nhất một các tính chất chức năng khác như ức chế IL18 liên kết với IL18R hoặc ức chế việc sản sinh IFN-γ phụ thuộc IL18.

Theo các phương án khác, các trình tự axit amin của VH và/hoặc VL có thể đồng nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với các trình tự nêu trên. Theo các phương án khác, các trình tự axit amin của VH và/hoặc VL có thể là giống hệt ngoại trừ thay thế axit amin ở không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 vị trí axit amin. Kháng thể có các vùng VH và VL có độ tương đồng cao (nghĩa là, 80% hoặc lớn hơn) với các vùng VH và các vùng VL lần lượt của SEQ ID NO 14; 18; 22; 25; 28; 31; 34; 37; 40; 83; 87; 90; 93; 112; 130 hoặc 138 và SEQ ID NO 16; 20; 85; 114; 132; 140; 147 hoặc 153, có thể thu được bằng cách gây đột biến (ví dụ, định hướng điểm hoặc gây đột biến bằng PCR) các phân tử axit nucleic mã hóa lần lượt SEQ ID NO: 15; 19; 23; 26; 29; 32; 35; 38; 41; 84; 88; 91; 94; 113; 131; 139; 146 hoặc 152 và 17; 21; 24; 27; 30; 33; 36; 39; 42; 86; 89; 92; 95; 115; 133; 141; 148 hoặc 154, tiếp theo là thử nghiệm chức năng giữ lại được của kháng thể bị thay đổi đã mã hóa (nghĩa là, các chức năng nêu trên) bằng cách sử dụng các thử nghiệm chức năng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Kháng thể tương đồng có thể, ví dụ, là kháng thể của người, kháng thể được làm giống như kháng thể của người hoặc kháng thể khảm. Tốt hơn, nếu kháng thể là kháng thể IgG1 câm hoàn toàn của người.

Được dùng trong bản mô tả này, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm của số của vị trí giống hệt mà các trình tự cùng có (nghĩa là, % độ tương đồng = # vị trí giống hệt /tổng # vị trí x 100), có xem xét đến số lượng khe hở, và chiều dài của mỗi khe hở, mà cần phải đưa vào để so sánh tối ưu hai trình tự này. Việc so sánh các trình tự và việc xác định phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng thuật toán, nêu dưới đây.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán nêu trong tài liệu: Meyers and W. Miller, (1988) *Comput. Appl. Biosci* 4:11-17 mà đã được kết hợp vào chương trình ALING (phiên bản 2.0), bằng cách sử dụng bảng gốc trọng lượng PAM120, điểm phạt chiều dài khe hở là 12 và điểm phạt khe hở là 4. Theo cách khác, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán: Needleman and Wunsch (1970) *J Mol Biol* 48:444-453 mà đã được kết hợp vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (được cung cấp tại địa chỉ http://www.gcg.com), bằng cách sử dụng ma trận Blossom 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng lượng khe hở là 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng lượng chiều dài là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

2.5) Kháng thể có miền thay đổi kép

Các kháng thể có miền thay đổi kép (DVD) bao gồm hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên và là các kháng thể bốn hóa trị hoặc đa trị, ví dụ như hai hóa trị và bốn hóa trị. Kháng thể đa trị được xử lý đặc biệt để có hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên, và thường không phải là kháng thể có trong tự nhiên. Các kháng thể DVD có thể có khả năng liên kết với hai hoặc nhiều đích có liên quan hoặc đích không có liên quan. Các kháng thể DVD này có thể có tính đặc hiệu đơn, nghĩa là có khả năng liên kết với một kháng nguyên hoặc đa đặc hiệu, tức là có khả năng liên kết với hai hoặc nhiều kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể DVD chứa hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ. Mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa hai vị trí liên kết kháng nguyên. Mỗi vị trí liên kết

chứa miền thay đổi của chuỗi nặng và miền thay đổi của chuỗi nhẹ có tổng cộng 6 CDR liên quan đến mối liên kết kháng nguyên cho mỗi vị trí liên kết kháng nguyên.

Theo một phương án, phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể có miền thay đổi kép (DVD) mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Cụ thể là, kháng thể có miền thay đổi kép theo sáng chế có khả năng liên kết với IL-18 và đích thứ hai. Đích thứ hai có thể được chọn từ IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-17, IL-25, IL-33, IL-1β, TNF alpha/beta và IFN-γ.

2.6) Phân tử và kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu

Theo một phương án, phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể phân lập đặc hiệu kép hoặc đoạn của chúng chứa tính đặc hiệu thứ nhất với IL-18 và tính đặc hiệu thứ hai với polypeptit khác, ví dụ IL-12; trong đó kháng thể đặc hiệu kép không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Cụ thể là, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế có khả năng liên kết với IL-18 và đích thứ hai. Đích thứ hai có thể được chọn từ IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-17, IL-25, IL-33, IL-1β, TNF alpha/beta và IFN-γ.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phân tử liên kết mà là kháng thể phân lập đa đặc hiệu hoặc đoạn của chúng có tính đặc hiệu thứ nhất với IL-18, tính đặc hiệu thứ hai với polypeptit khác, ví dụ IL-12 và ít nhất là tính đặc hiệu thứ ba với polypeptit khác, trong đó kháng thể đa đặc hiệu này không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Cụ thể là, kháng thể đa đặc hiệu theo sáng chế có khả năng liên kết với IL-18, đích thứ hai và đích thứ ba. Đích thứ hai và đích thứ ba có thể được chọn từ IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-17, IL-25, IL-33, IL-1β, TNF alpha/beta và IFN-γ.

Kháng thể phân lập đặc hiệu kép là kháng thể phân lập có tính đặc hiệu liên kết đối với ít nhất hai epitop khác nhau. Các phương pháp tạo ra các kháng thể này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thông thường, việc tạo ra các kháng thể đặc hiệu kép theo cách tái tổ hợp là dựa trên cơ sở đồng biểu hiện hai cặp chuỗi H-chuỗi L của globulin miễn dịch, khi hai chuỗi H có độ đặc hiệu liên kết khác nhau, (xem Millstein *et al*, (1983) *Nature* 305:537-539, WO93/08829 và Traunecker *et al*, (1991) *EMBO* 10:3655-3659). Do sự sắp xếp ngẫu nhiên của các chuỗi H và L, hỗn hợp tiềm năng gồm mười cấu trúc kháng thể phân lập khác nhau được tạo ra trong đó chỉ một hỗn hợp có tính đặc hiệu liên kết mong muốn. Một cách thức khác bao gồm việc dung hợp các miền thay đổi có độ đặc hiệu liên kết mong muốn với vùng ổn định của chuỗi nặng chứa ít nhất một phần của vùng bản lề, vùng CH2 và CH3. Được ưu tiên là vùng CH1 chứa vị trí cần thiết để liên kết với chuỗi nhẹ sẽ có trong ít nhất một trong số các thể dung hợp. ADN mã hóa các thể dung hợp này và, nếu muốn, ghi mã chuỗi L, được cài xen vào các vật truyền biểu hiện riêng biệt và sau đó, được đồng chuyển nhiễm vào sinh vật chủ thích hợp. Có thể cài xen các trình tự mã hóa trong hai hoặc cả ba chuỗi vào một vật truyền biểu hiện. Theo một cách thức được ưu tiên, kháng thể phân lập đặc hiệu kép bao gồm chuỗi H có tính đặc hiệu liên kết thứ nhất ở một mạch và một cặp chuỗi H-L, tạo ra tính đặc hiệu liên kết thứ hai ở mạch kia, xem WO94/04690. Xem cả: Suresh *et al*, *Methods in Enzymology* 121, 210, 1986.

Các kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu theo sáng chế có thể được tạo dẫn xuất hoặc được liên kết với phân tử chức năng khác, ví dụ, peptit khác hoặc protein khác (ví dụ, kháng thể khác hoặc phối tử cho thụ thể) để tạo ra phân tử đặc hiệu kép mà liên kết với ít nhất hai vị trí liên kết hoặc phân tử đích khác nhau. Thực tế, kháng thể theo sáng chế có thể được tạo dẫn xuất hoặc được liên kết với nhiều hơn một phân tử chức năng khác để tạo ra phân tử đa đặc hiệu mà liên kết với nhiều hơn hai vị trí liên kết và/hoặc phân tử đích khác nhau; các phân tử đa đặc hiệu này cũng được dự định để được bao gồm trong thuật ngữ "phân tử đặc hiệu kép" như được sử dụng trong bản mô tả này. Để tạo ra

phân tử đặc hiệu kép theo sáng chế, kháng thể theo sáng chế có thể được liên kết chức năng (ví dụ, bằng cách liên hợp hóa học, dung hợp di truyền, kết hợp không cộng hóa trị hoặc theo cách khác) với một hoặc nhiều phân tử liên kết khác, như kháng thể khác, đoạn kháng thể, peptit hoặc chất bắt chước liên kết, sao cho tạo ra phân tử đặc hiệu kép.

Theo một phương án, phân tử đặc hiệu kép theo sáng chế bao gồm tính đặc hiệu liên kết ít nhất một kháng thể, hoặc đoạn kháng thể của chúng, bao gồm, ví dụ, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, hoặc Fv chuỗi đơn. Kháng thể còn có thể là dime chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng, hoặc đoạn có chiều dài tối thiểu bất kỳ của chúng như Fv hoặc cấu trúc chuỗi đơn như đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,946,778 cấp cho Ladner và các đồng tác giả.

Các kháng thể khác mà có thể được sử dụng trong phân tử đặc hiệu kép theo sáng chế là kháng thể của chuột đồng, kháng thể khảm và kháng thể đơn dòng được làm giống như kháng thể của người.

Các phân tử đặc hiệu kép và đa đặc hiệu theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tiếp hợp các thành phần đặc hiệu liên kết cấu thành, bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, mỗi thành phần đặc hiệu liên kết của phân tử đặc hiệu kép có thể được tạo ra riêng rẽ và sau đó, tiếp hợp với một thành phần khác. Khi các thành phần đặc hiệu liên kết là các protein hoặc peptit, nhiều loại tác nhân liên hợp hoặc liên kết ngang có thể được sử dụng để tiếp hợp đồng hóa trị. Các ví dụ về các tác nhân liên kết ngang bao gồm protein A, carbođiimit, N-sucxinimiđyl-S-axetyl-thioaxetat (SATA), 5,5'-đithiobis(axit 2-nitrobenzoic) (DTNB), o-phenylendimaleimit (oPDM), N-sucxinimiđyl-3-(2-pyriđylđithio)propionat (SPDP), và sulfosucxinimiđyl 4-(N-maleimiđometyl) xyclohexan-1-carboxylat (sulfo-SMCC) (ví dụ, xem: Karpovsky *et al* (1984) *J Exp Med*; 160:1686; Liu, MA *et al* (1985) *Proc Natl Acad Sci* USA; 82:8648). Các phương pháp khác bao gồm phương pháp đã được bộc lộ trong: Paulus (1985) *Behring Inst Mitt*; 78:118-132; Brennan *et al* (1985) *Science*; 229:81-83), và

Glennie *et al* (1987) *J Immunol*; 139:2367-2375. Các tác nhân tiếp hợp là SATA và sulfo-SMCC, cả hai đều do Pierce Chemical Co. (Rockford, IL) cung cấp.

Khi các thành đặc hiệu liên kết là kháng thể, chúng có thể được tiếp hợp bằng các vùng bản lề đầu tận cùng C liên kết với sulphyđryl của hai chuỗi nặng. Theo phương án cụ thể, vùng bản lề được cải biến để chứa số lẻ gốc sulfhyđryl, ví dụ, một gốc, trước khi tiếp hợp.

Theo cách khác, cả hai thành phần đặc hiệu liên kết có thể được ghi mã trong cùng vật truyền và được biểu hiện và tập hợp trong cùng tế bào chủ. Phương pháp này là đặc biệt hữu dụng khi phân tử đặc hiệu kép là protein dung hợp mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x $F(ab')_2$ hoặc phối tử x Fab. Phân tử đặc hiệu kép theo sáng chế có thể là phân tử chuỗi đơn chứa một kháng thể mạch đơn và một quyết định liên kết, hoặc phân tử chuỗi đơn đặc hiệu kép chứa hai quyết định liên kết. Phân tử đặc hiệu kép có thể bao gồm ít nhất hai phân tử mạch đơn. Các phương pháp để bào chế phân tử đặc hiệu kép được bộc lộ theo Ví dụ trong patent Mỹ số 5,260,203; patent Mỹ số 5,455,030; patent Mỹ số 4,881,175; patent Mỹ số 5,132,405; patent Mỹ số 5,091,513; patent Mỹ số 5,476,786; patent Mỹ số 5,013,653; patent Mỹ số 5,258,498; và patent Mỹ số 5,482,858.

Liên kết của phân tử đặc hiệu kép với các đích cụ thể khác có thể được xác nhận bởi, ví dụ, thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), phân tích FAC, thử nghiệm sinh học (ví dụ, ức chế sinh trưởng), hoặc thử nghiệm thấm tây. Mỗi thử nghiệm này thường phát hiện sự có mặt của phức protein-kháng thể cụ thể được đặc biệt quan tâm bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu (ví dụ, kháng thể) đặc hiệu phức đáng quan tâm.

2.7) Kháng thể đa trị

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các kháng thể đa trị chứa ít nhất hai phần liên kết kháng nguyên giống nhau hoặc khác nhau của các kháng thể theo sáng chế liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Theo một phương án, kháng thể đa trị bao gồm ít nhất hai, ba hoặc bốn phần liên kết kháng nguyên của các kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả này. Các phần liên kết kháng nguyên có thể được liên kết với nhau thông qua protein dung hợp hoặc liên kết đồng hóa trị hoặc không đồng hóa trị. Theo cách khác, các phương pháp liên kết đã được bộc lộ đối với phân tử đặc hiệu kép. Các hợp chất hóa trị bốn có thể thu được, ví dụ bằng cách liên kết ngang các kháng thể theo sáng chế với kháng thể mà liên kết với các vùng ổn định của các kháng thể theo sáng chế, ví dụ, Fc hoặc vùng bản lề.

2.8) Thể tiếp hợp miễn dịch

Theo phương án khác, phân tử liên kết theo sáng chế là kháng thể hoặc đoạn của nó mà liên kết với với IL-18 nhưng không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), trong đó kháng thể hoặc đoạn của nó được tiếp hợp với gốc có tác dụng điều trị, như xytotoxin, thuốc (ví dụ, chất ức chế miễn dịch) hoặc chất độc phóng xạ.

Trong bản mô tả này, thể tiếp hợp đó được gọi là "thể tiếp hợp miễn dịch". Thể tiếp hợp miễn dịch mà bao gồm một hoặc nhiều chất độc tế bào được gọi là "chất độc miễn dịch". Chất độc tế bào hoặc tác nhân độc đối với tế bào bao gồm tác nhân bất kỳ mà là bất lợi đối với (ví dụ, diệt) các tế bào. Các ví dụ bao gồm taxol, xytochalasin B, gramixidin D, ethidium bromua, emetin, mitomyxin, etoposit, tenopost, vincristin, vinblastin, t. colchicin, đoxorubixin, đaunorubixin, đihyđroxy anthraxin đion, mitoxantron, mithramyxin, actinomyxin D, 1-đehyđrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, liđocain, propranolol, và puromyxin và các chất tương tự hoặc chất tương đồng của chúng. Các tác nhân điều trị bệnh cũng bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, metotrexat, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, xytarabin, 5-floraxil đecarbazin), các tác nhân loại bỏ (ví dụ, mechlorethamin, thiotepa clorambuxil, meiphalan, carmustin

(BSNU) và lomustin (CCNU), xyclophosphamit, busulfan, đibromomanitol, streptozotocin, mitomyxin C, và cis-điclođiamin platin (II) (DDP) cisplatin, anthraxyclin (ví dụ, đaunorubixin (trước đây là daunomyxin) và đoxorubixin), thuốc kháng sinh (ví dụ, đactinomyxin (trước đây là actinomyxin), bleomyxin, mithramyxin, và anthramyxin (AMC)), và các tác nhân chống phân bào (ví dụ, vincristin và vinblastin).

Các ví dụ khác về chất độc tế bào có tác dụng điều trị mà có thể được tiếp hợp với kháng thể theo sáng chế bao gồm duocarmyxin, calicheamixin, maytansin và auristatin, và các chất dẫn xuất của chúng. Ví dụ về thể tiếp hợp calicheamixin kháng thể đã được bán trên thị trường (Mylotarg^{TM}; Wyeth-Ayerst).

Chất độc tế bào có thể được tiếp hợp với các kháng thể theo sáng chế bằng cách áp dụng công nghệ liên kết vốn có trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về kiểu nhóm liên kết đã được sử dụng để tiếp hợp chất độc tế bào với kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm liên kết chứa hyđrazon, thioete, este, đisulfua và peptit. Nhóm liên kết có thể được chọn sao cho, ví dụ, nó dễ bị phân cắt bằng độ pH thấp trong khoang tiêu thể hoặc dễ bị phân cắt bằng proteaza, như proteaza được ưu tiên biểu hiện trong mô của khối u như cathepsin (ví dụ, cathepsin B, C, D).

Để bàn luận thêm về các kiểu chất độc tế bào, các nhóm liên kết và các phương pháp để tiếp hợp các tác nhân điều trị bệnh với các kháng thể, cũng xem Saito, G *et al* (2003) *Adv Drug Deliv Rev*; 55:199-215; Trail, PA *et al* (2003) *Cancer Immunol Immunother*; 52:328-337; Payne, G (2003) *Cancer Cell*; 3:207-212; Allen, TM (2002) *NatRev Cancer*; 2:750-763; Pastan, I and Kreitman, R J (2002) *Curr Opin Investig Drugs*; 3:1089-1091; Senter, PD and Springer, CJ (2001) *Adv Drug Deliv Rev*; 53:247-264.

Các kháng thể theo sáng chế còn có thể được tiếp hợp với đồng vị phóng xạ để tạo ra dược chất phóng xạ độc đối với tế bào, còn được gọi là các thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ. Các ví dụ về đồng vị phóng xạ mà có thể được tiếp hợp với các kháng thể để

chẩn đoán hoặc điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, iot 131, inđi 111, ytri 90, và lutexi 177. Các phương pháp để bào chế các thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ đã được thiết lập trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về các thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ có thể mua được trên thị trường, bao gồm Zevalin™ (DEC Pharmaceuticals) và Bexxar™ (Corixa Pharmaceuticals), và các phương pháp tương tự có thể được dùng để điều chế các thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ bằng cách sử dụng các kháng thể theo sáng chế.

Các thể tiếp hợp kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng để cải biến đáp ứng sinh học nhất định, và gốc thuốc không được đưa ra để làm hạn chế các tác nhân điều trị bệnh hóa học kinh điển. Ví dụ, gốc thuốc có thể là protein hoặc polypeptit có hoạt tính sinh học mong muốn. Các protein này có thể bao gồm, ví dụ, độc tố có hoạt tính enzym, hoặc đoạn hoạt tính của chúng, như abrin, ricin A, ngoại độc tố trực khuẩn, hoặc độc tố bạch hầu; hoặc các yếu tố sinh trưởng.

Kỹ thuật tiếp hợp gốc có tác dụng điều trị với kháng thể là đã được biết, ví dụ xem: Amon *et al* "*Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy*", trong *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al* "*Antibodies For Drug Delivery*", trong *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson *et al* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "*Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review*", trong *Monoclonal Antibodies* '84: *Biological And Clinical Applications*, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); "*Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy*", trong *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), và Thorpe *et al.*, "*The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates*", (1982) *Immunol Rev*; 62:119-58.

2.9) Thể tiếp hợp các kháng thể khác loài

Thể tiếp hợp các kháng thể khác loài cũng là một phương án theo sáng chế. Thể tiếp hợp các kháng thể khác loài được cấu thành bởi hai kháng thể liên kết đồng hóa trị thu được bằng cách áp dụng phương pháp liên kết ngang thuận tiện bất kỳ, trong đó ít nhất là kháng thể liên kết là kháng thể theo sáng chế mà liên kết với IL-18 nhưng không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP). Ví dụ, xem: Patent Mỹ số US 4,676,980.

2.10) Vùng khung hoạt động xử lý

Các kháng thể đã được xử lý theo sáng chế bao gồm kháng thể, trong đó các cải biến đã được thực hiện đối với các gốc khung bên trong VH và/hoặc VL, ví dụ để cải thiện các tính chất của kháng thể. Các cải biến khung hoạt động thường này dược tạo ra để làm giảm tính sinh miễn dịch của kháng thể. Ví dụ, một cách thức là "đột biến ngược" một hoặc nhiều gốc trong khung thành trình tự dòng mầm tương ứng. Cụ thể hơn, kháng thể đã bị đột biến sinh dưỡng có thể chứa các gốc trong vùng khung hoạt động mà khác biệt so với trình tự dòng mầm mà từ đó kháng thể được tạo ra. Các gốc này có thể được xác định bằng cách so sánh các trình tự khung kháng thể với các trình tự dòng mầm mà từ đó kháng thể được tạo ra. Để chuyển ngược các trình tự vùng khung thành cấu hình dòng mầm của chúng, thể đột biến sinh dưỡng có thể được "đột biến ngược" thành trình tự dòng mầm, ví dụ, bằng định gây đột biến hướng điểm hoặc gây đột biến bằng PCR. Các kháng thể "đột biến ngược" này cũng được dự định để được bao gồm trong sáng chế.

Kiểu cải biến khác của vùng khung hoạt động bao gồm gây đột biến một hoặc nhiều gốc trong vùng khung, hoặc thậm chí bên trong một hoặc nhiều vùng CDR, để loại bỏ epitop tế bào T mà nhờ đó, làm giảm tính sinh miễn dịch tiềm năng của kháng thể. Cách này còn được gọi là "làm mất tính miễn dịch" và bộc lộ chi tiết hơn trong công bố patent Mỹ số 20030153043 của Carr và các đồng tác giả.

2.11) Cải biến khác

Ngoài hoặc khác với các cải biến được tạo ra trong khung hoặc các vùng CDR, các kháng thể theo sáng chế có thể được xử lý để bao gồm các cải biến bên trong vùng Fc, thường là để làm thay đổi một hoặc nhiều tính chất chức năng của kháng thể, như thời gian bán tồn trong huyết thanh, cố định bổ thể, liên kết thụ thể Fc, và/hoặc gây độc tế bào phụ thuộc kháng nguyên. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể được cải biến mặt hóa học (ví dụ, một hoặc nhiều gốc hóa học có thể được gắn vào kháng thể) hoặc được cải biến để làm thay đổi sự glycosyl hóa của nó, để làm thay đổi một hoặc nhiều tính chất chức năng của kháng thể. Mỗi phương án được bộc lộ chi tiết hơn dưới đây. Việc đánh số các gốc trong vùng Fc là theo chỉ số EU của Kabat.

Theo một phương án, vùng bản lề của CH1 được cải biến sao cho số lượng gốc xystein trong vùng bản lề bị thay đổi, ví dụ, tăng hoặc giảm. Cách này được mô tả thêm trong patent Mỹ số 5,677,425 cấp cho Bodmer và các đồng tác giả. Số lượng gốc xystein trong vùng bản lề của CH1 bị thay đổi, ví dụ, để làm thuận tiện cho việc sắp xếp chuỗi nhẹ và chuỗi nặng hoặc để tăng hoặc làm giảm tính ổn định của kháng thể.

Theo phương án khác, vùng bản lề Fc của kháng thể bị đột biến làm giảm thời gian bán tồn sinh học của kháng thể. Cụ thể hơn, một hoặc nhiều đột biến axit amin được đưa vào vùng giao diện của các miền CH2-CH3 của đoạn bản lề Fc sao cho kháng thể có liên kết với Protein của tụ cầu (SpA) bị ảnh hưởng so với liên kết với SpA với miền bản lề Fc nguyên bản. Cách này được bộc lộ chi tiết hơn trong patent Mỹ số 6,165,745 cấp cho Ward và các đồng tác giả.

Theo phương án khác, kháng thể được cải biến để tăng thời gian bán tồn sinh học của nó. Có thể có các cách thức khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến sau có thể được đưa vào: T252L, T254S, T256F, như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 6,277,375 cấp cho Ward. Theo cách khác, để tăng thời gian bán tồn sinh học, kháng thể cũng có thể được thay đổi bên trong vùng CH1 hoặc CL để chứa epitop liên kết thụ thể thu hồi được

lấy từ hai vòng của vùng CH2 của vùng Fc của IgG, như đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,869,046 và 6,121,022 cấp cho Presta và các đồng tác giả.

Theo các phương án khác nữa, vùng Fc bị thay đổi bằng cách thay thế ít nhất một gốc axit amin bằng gốc axit amin khác để làm thay đổi các chức năng cảm ứng của kháng thể. Ví dụ, một hoặc nhiều axit amin có thể được thế bằng gốc axit amin khác sao cho kháng thể có ái lực bị thay đổi đối với phối tử cảm ứng nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với kháng nguyên của kháng thể gốc. Phối tử cảm ứng mà ái tính với nó bị thay đổi có thể, ví dụ, là thụ thể Fc hoặc thành phần C1 của bổ thể. Cách này được bộc lộ chi tiết hơn trong các patent Mỹ số 5,624,821 và 5,648,260, cả hai đều cấp cho Winter và các đồng tác giả.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều axit amin được chọn từ các gốc axit amin có thể được thế bằng gốc axit amin khác sao cho kháng thể có mức độ liên kết với C1q thay đổi và/hoặc độc tính đối với tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) bị giảm hoặc bị hỏng. Cách này được bộc lộ chi tiết hơn trong các patent Mỹ số 6,194,551 được cấp cho Idusogie và các đồng tác giả.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều gốc axit amin bị thay đổi để nhờ đó, làm thay đổi khả năng cố định bổ thể của kháng thể. Cách này còn được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 94/29351 của Bodmer và các đồng tác giả

Theo phương án khác nữa, vùng Fc được cải biến để tăng khả năng của kháng thể để gây ra quá trình gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và/hoặc để tăng ái lực của kháng thể đối với một thụ thể Fcγ bằng cách cải biến một hoặc nhiều axit amin. Cách này được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 00/42072 của Presta. Ngoài ra, vị trí liên kết trên IgG1 của người đối với FcγRl, FcγRII, FcγRIII và FcRn đã được lập bản đồ và các biến thể có độ liên kết cải thiện đã được bộc lộ (xem Shields, R.L. *et al*, (2001) *J Biol Chem* 276:6591-6604).

Theo các phương án nhất định, vùng Fc của kiểu tương đương IgG1 được sử dụng. Theo một số phương án cụ thể, biến thể đột biến của đoạn Fc của IgG1 được sử dụng, ví dụ Fc câm của IgG1 mà làm giảm hoặc loại bỏ khả năng gây ra quá trình gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) của polypeptit dung hợp và/hoặc liên kết của polypeptit dung hợp với thụ thể Fcγ. Ví dụ về đột biến câm của kiểu tương đương IgG1, trong đó gốc Leuxin được thế bằng gốc Alanin ở vị trí axit amin 234 và 235 như đã được bộc lộ trong tài liệu Hezareh *et al*, *J. Virol* (2001); 75(24):12161-8.

Theo các phương án nhất định, vùng Fc là đột biến ngăn ngừa sự glycosyl hóa ở vị trí 297 của miền Fc. Ví dụ, vùng Fc chứa thay thế axit amin là gốc asparagin ở vị trí 297. Ví dụ về thay thế axit amin này là thay thế N297 bằng glyxin hoặc alanin.

Theo phương án khác nữa, việc glycosyl hóa kháng thể được cải biến. Ví dụ, kháng thể aglycosyl hóa có thể được tạo ra (tức là kháng thể không glycosyl hóa). Việc glycosyl hóa cũng có thể được làm thay đổi, ví dụ, để làm tăng ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên. Các cải biến hyđrat cacbon này có thể được thực hiện; ví dụ, bằng cách làm thay đổi một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa bên trong trình tự kháng thể. Ví dụ, một hoặc nhiều thay thế axit amin có thể được tạo ra mà gây loại bỏ một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa của vùng khung hoạt động của vùng thay đổi để nhờ đó, loại bỏ sự glycosyl hóa tại vị trí này. Việc loại bỏ sự glycosyl hóa này có thể làm tăng ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên. Cách thức này được bộc lộ chi tiết hơn trong các patent Mỹ số 5,714,350 và 6,350,861 cấp cho Co và các đồng tác giả.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, kháng thể có thể được tạo ra mà có kiểu glycosyl hóa bị thay đổi, như kháng thể hypofucosyl hóa có số gốc fucosyl giảm hoặc kháng thể có cấu trúc GlcNac chia đôi tăng. Kiểu hình glycosyl hóa thay đổi đã thể hiện là làm tăng khả năng ADCC của các kháng thể. Các cải biến hyđrat cacbon này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách biểu hiện kháng thể trong tế bào chủ có phần glycosyl hóa thay đổi. Các tế bào có phần glycosyl hóa thay đổi đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này

và có thể được dùng làm các tế bào chủ để biểu hiện các kháng thể tái tổ hợp theo sáng chế trong đó, để nhờ đó tạo ra kháng thể có sự glycosyl hóa thay đổi. Ví dụ, EP 1,176,195 cấp cho Hang và các đồng tác giả mô tả dòng tế bào có gen FUT8 bị đứt gãy chức năng, mà nó mã hóa fucosyl transferaza, sao cho các kháng thể được biểu thị trong dòng tế bào này có sự hypofucosyl hóa. Do đó, theo một phương án, các kháng thể theo sáng chế được tạo ra bằng cách biểu hiện tái tổ hợp trong dòng tế bào mà có kiểu hình hypofucosyl hóa, ví dụ, dòng tế bào của động vật có vú mà biểu hiện thiếu hụt gen FUT8 mã hóa fucosyltransferaza. Công bố đơn PCT số WO 03/035835 của Presta mô tả biến thể của dòng tế bào CHO, tế bào Lecl3, có khả năng liên kết fucoza với hyđrat cacbon đã liên kết với Asn(297) giảm, cũng gây hypofucosyl hóa của các kháng thể được biểu thị trong tế bào chủ đó (xem cả tài liệu: Shields, R.L. *et al.*, 2002 *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740). Công bố đơn PCT số WO 99/54342 của Umana và các đồng tác giả mô tả các dòng tế bào được xử lý để biểu hiện glycosyl transferaza cải biến glycoprotein (ví dụ, beta(1,4)-N axetylglucosaminyltransferaza III (NgTIII)) sao cho các kháng thể được biểu thị trong các dòng tế bào được xử lý này sẽ có cấu trúc GlcNac chia đôi tăng lên mà dẫn đến làm tăng hoạt tính ADCC của các kháng thể (xem cả tài liệu: Umana *et al.*, 1999 *Nat. Biotech.* 17:176-180). Theo cách khác, các kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra ở nấm men hoặc nấm sợi đã được xử lý để có kiểu hình glycosyl hóa giống với động vật có vú, và có khả năng tạo ra các kháng thể thiếu fucoza như là một kiểu hình glycosyl hóa (ví dụ, xem EP1297172B1).

Các cải biến khác cho kháng thể được dự tính trong sáng chế là glycol hóa bằng cách hóa học. Kháng thể có thể được glycol hóa bằng cách hóa học, ví dụ, để làm tăng thời gian bán tồn sinh học (ví dụ, huyết thanh) của kháng thể. Để pegyl hóa kháng thể, kháng thể, hoặc đoạn của chúng, thường được cho phản ứng với polyetylen glycol (PEG), như este phản ứng hoặc dẫn xuất alđehyt của PEG, trong các điều kiện trong đó một hoặc nhiều nhóm PEG sẽ được gắn vào kháng thể hoặc đoạn kháng thể. Việc glycol hóa bằng cách hóa học có thể được thực hiện bằng phản ứng axyl hóa hoặc phản ứng alkyl hóa với

phân tử PEG phản ứng (hoặc polyme phản ứng tương đương hòa tan trong nước). Thuật ngữ "polyetylen glycol" được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm dạng bất kỳ của PEG mà được sử dụng để tạo dẫn xuất với các protein khác, như mono (C1-C10) alkoxy- hoặc aryloxy-polyetylen glycol hoặc polyetylen glycol-maleimit. Theo các phương án nhất định, kháng thể cần được glycol hóa bằng cách hóa học là kháng thể aglycosyl hóa. Các phương pháp pegyl hóa các protein là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng cho các kháng thể theo sáng chế. Ví dụ, EP 0 154 316 cấp cho Nishimura và các đồng tác giả và EP 0 401 384 cấp cho Ishikawa và các đồng tác giả.

Các cải biến khác cho kháng thể được dự tính trong sáng chế là thể tiếp hợp hoặc dung hợp protein của ít nhất là vùng liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế với protein huyết thanh, như albumin huyết thanhcủa người hoặc đoạn của chúng để kéo dài thời gian bán tồn của phân tử thu được. Cách này đã được bộc lộ, ví dụ trong EP0322094 cấp cho Ballance và các đồng tác giả.

3. Ghép miền liên kết kháng nguyên vào vùng khung hoạt động hoặc khung khác

Nhiều vùng khung hoạt động hoặc khung của kháng thể/globulin miễn dịch có thể được sử dụng miễn là polypeptit thu được sẽ bao gồm ít nhất một liên kết với vùng mà liên kết đặc hiệu với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP. Các vùng khung hoạt động hoặc khung này bao gồm 5 idiotyp cơ bản của globulin miễn dịch của người, hoặc các đoạn của chúng (như đã được bộc lộ trong bản mô tả này), và bao gồm các globulin miễn dịch của các loài động vật khác, tốt hơn là có tính chất được làm giống như của người. các kháng thể chuỗi nặng đơn như các loại được xác định ở lạc đà là được đặc biệt quan tâm. Các vùng khung hoạt động, khung và các đoạn mới còn tiếp tục được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này khám phá và phát triển.

3.1) Vùng khung hoạt động không phải của globulin miễn dịch

Vùng khung hoạt động và khung không phải của globulin miễn dịch đã biết hoặc sẽ có trong tương lai có thể được sử dụng, miễn là chúng có vùng liên kết đặc hiệu với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP. Trong bản mô tả này, các hợp chất này được gọi là "polypeptit chứa vùng liên kết đặc hiệu với đích". Vùng khung hoạt động hoặc khung không phải của globulin miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adnectin (Adnectins® - Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA), DARPin, avim, Affibodys® (Affibody AG, Sweden), anticalin (Pieris Proteolab AG, Freising, Germany), Affilins® (tinh thể gama hoặc ubiquitin; Scil Proteins GmbH, Halle, Germany) và thành phần bắt chước biểu vị của proteins (PEM; Polyphor® Ltd, Allschwil, Switzerland).

3.2) Phân tử fibronectin và adnectin

Theo một khía cạnh của sáng chế, phân tử liên kết là phân tử fibronectin. Phân tử fibronectin có khung tốt hơn là dựa trên cơ sở là miền fibronectin typ III (ví dụ, đơn vị cấu thành thứ mười của fibronectin typ III (miền 10 Fn3)). Theo một phương án, phân tử liên kết là adnectin (Adnectins®).

Miền fibronectin typ III có 7 hoặc 8 chuỗi beta mà được phân bố giữa hai lớp beta, mà tự cuộn lại với nhau để tạo ra nhân củaprotein này, và còn chứa các vòng (tương tự với CDR) để nối các chuỗi beta với nhau và được tiếp xúc với dung môi. Có ít nhất ba vòng như thế này tại rìa của mỗi tấm kẹp beta, mà rìa này là ranh giới của protein nằm vuông góc với hướng của các sợi beta (US 6,818,418).

Các khung trên cơ sở fibronectin không phải của globulin miễn dịch, mặc dù phần gấp nếp toàn thể rất gần với phần gấp nếp của đoạn kháng thể chức năng nhỏ nhất, vùng thay đổi của chuỗi nặng, mà chứa toàn bộ đơn vị nhận biết kháng nguyên của IgG của lạc đà và lạc đà không bướu. Do cấu trúc này, kháng thể không phải của globulin miễn dịch sẽ bắt chước đặc tính liên kết kháng nguyên mà tương tự về bản chất và ái tính với đặc tính của các kháng thể. Các khung này có thể được dùng theo cách ngẫu nhiên vòng lặp

và cách thức thay đổi *in vitro* mà tương tự với quy trình làm thành thục về ái lực của các kháng thể *in vivo*. Các phân tử trên cơ sở fibronectin có thể được dùng làm khung nếu các vùng vòng lặp của phân tử có thể được thế bằng CDR theo sáng chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tách dòng chuẩn.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là phân tử fibronectin mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Theo phương án khác, phân tử liên kết là adnectin mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.3) DARPin

Công nghệ này dựa trên cơ sở sử dụng các protein với các đơn vị cấu thành lặp được tạo dẫn xuất với ankyrin làm khung để mang các vùng thay đổi mà có thể được sử dụng để liên kết với các đích khác nhau. Đơn vị lặp ankyrin là polypeptit chứa 33 axit amin bao gồm hai chuỗi xoắn α- không song song và đoạn quay ngược β. Liên kết của các vùng thay đổi được tối ưu hóa nhiều nhất bằng cách sử dụng ribosom biểu hiện.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là ankyrin/DARPin mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.4) Avime

Các avime thu được từ protein chứa miền A tự nhiên như LRP-1. Trong tự nhiên, các miền này được sử dụng cho tương tác protein-protein và ở người, hơn 250 protein có cấu trúc trên cơ sở miền A. Các avime gồm nhiều monome "miền A" khác nhau (2 đến 10) được liên kết thông qua các nhóm liên kết axit amin. Các avime có thể được tạo ra để

liên kết với kháng nguyên đích bằng cách áp dụng phương pháp học đã được bộc lộ, ví dụ, trong US20040175756; US20050053973; US20050048512; và US20060008844.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là avime mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.5) Affibody®

Affibody® là các protein nhỏ, đơn giản cấu thành bởi một cuộngồm ba vòng xoắn trên cơ sở khung của một trong số miền liên kết với IgG của Protein A. Protein là protein bề mặt thu được từ vi khuẩn *Staphylococcus aureus*. Miền khung bao gồm 58 axit amin, 13 axit amin trong số đó được chọn ngẫu nhiên để tạo ra thư viện Affibody® chứa nhiều biến thể phối tử (ví dụ, xem: US 5,831,012). Các phân tử Affibody® bắt chước các kháng thể; chúng có phân tử lượng là 6kDa, so với phân tử lượng của kháng thể là 150kDa. Vì kích thước nhỏ, vị trí liên kết của các phân tử Affibody® là tương tự với vị trí của kháng thể.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là thể có ái tính mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.6) Anticalins®

Anticalins® là các sản phẩm được công ty Pieris ProteoLab AG phát triển. Chúng được lấy từ lipocalins, một nhóm lớn bao gồm các protein nhỏ và mạnh mà thường liên quan đến việc vận chuyển hoặc lưu giữ các hợp chất nhạy cảm hóa học hoặc không hòa tan trong cơ thể. Một số lipocalin tự nhiên xuất hiện ở mô của người hoặc dịch thể.

Cấu trúc của protein làm gợi nhớ đến các globulin miễn dịch, trong đó các vòng siêu biến nằm phía trên vùng khung hoạt động cứng. Tuy nhiên, ngược với các kháng thể

hoặc các đoạn tái tổ hợp của chúng, lipocalin được cấu thành bởi một chuỗi chứa từ 160 đến 180 gốc axit amin, chỉ lớn hơn không đáng kể so với miền globulin miễn dịch đơn.

Một tập hợp gồm bốn vòng lặp, mà tạo thành túi liên kết, có cấu trúc mềm dẻo đã được báo cáo và chấp nhận nhiều loại mạch bên. Do đó, vị trí liên kết có thể được tái tạo hình dạng trong một quy trình thích hợp để nhận biết các hợp chất đích quy định có hình dạng khác với ái lực và độ đặc hiệu cao.

Một protein thuộc họ lipocalin, protein liên kết với bilin (BBP) do Pieris Brassicae cung cấp đã được sử dụng để phát triển anticalin bằng cách gây đột biến một tập hợp gồm bốn vòng lặp. Một ví dụ về đơn yêu cầu cấp patent đề cập đến "anticalin" là đơn PCT số WO 199916873.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là anticalin mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.7) Affilin®

Phân tử Affilin® là protein nhỏ không phải của globulin miễn dịch mà được thiết kế cho ái tính đặc hiệu đối với các protein và các phân tử nhỏ. Phân tử Affilin® mới có thể được chọn rất nhanh từ hai thư viện, mỗi thư viện là dựa trên cơ sở một protein khung được lấy từ người khác nhau.

Các phân tử Affilin™ không có sự tương đồng cấu trúc bất kỳ nào với các protein của globulin miễn dịch. Các protein *Scil* sử dụng hai khung Affilin™, trong đó một khung là tinh thể gama, protein cấu trúc của thủy tinh thể mắt người và khung kia là protein thuộc siêu họ "ubiquitin". Cả hai khung của người đều rất nhỏ, có tính ổn định nhiệt cao và hầu như chịu được sự thay đổi độ pH và các tác nhân gây biến tính. Độ ổn định cao chủ yếu là do cấu trúc tấm beta mở rộng của các protein. Các ví dụ về protein tinh thể gama được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO200104144 và các ví dụ về các protein "giống ubiquitin" được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2004106368

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là affilin mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

3.8) Chất mô phỏng biểu vị của protein

Chất mô phỏng biểu vị của protein (PEM) là các phân tử giống peptit, cỡ trung bình, dạng vòng (khoảng 1-2kDa) bắt chước các cấu trúc bậc hai kẹp tóc beta của các protein, một cấu trúc bậc hai cơ bản liên quan đến tương tác protein-protein.

Do đó, theo một phương án, phân tử liên kết là chất mô phỏng biểu vị của protein mà liên kết (ví dụ, liên kết đặc hiệu) với IL18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

4. Polynucleotit mã hóa phân tử liên kết theo sáng chế

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến polynucleotit phân lập mã hóa phân tử liên kết theo sáng chế.

Chuỗi nặng miền thay đổi của polynucleotit mã hóa các kháng thể phân lập của người được bộc lộ trong bản mô tả này được thể hiện ở SEQ ID NO: 15, 19, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 84, 88, 91, 94, 113, 131, 139, 146 và 152. Miền thay đổi chuỗi nhẹ của polynucleotit mã hóa các kháng thể phân lập của người được bộc lộ trong bản mô tả này được thể hiện ở SEQ ID NO: 17, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 86, 89, 92, 95, 115, 133, 141, 148 và 154. Các polynucleotit khác mã hóa các kháng thể theo sáng chế bao gồm polynucleotit mà đã được đột biến, mà có độ đồng nhất ít nhất là 60, 70, 80, 90 hoặc 95 phần với các trình tự nêu trên như polynucleotit đã được tối ưu hóa để biểu hiện protein ở tế bào của động vật có vú, ví dụ, dòng tế bào CHO.

Phương án 89: các axit nucleic biến thể trong đó không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nucleotit đã được thay đổi bằng cách xóa bỏ, cài xen hoặc thay thế nucleotit trong các vùng thay đổi so với các vùng thay đổi được nêu trong các trình tự nêu trên.

Phương án 90: polynucleotit phân lập mà mã hóa miền thay đổi của chuỗi nặng của kháng thể hoặc đoạn của nó theo sáng chế, trong đó polynucleotit:

a. đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35 hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152 hoặc

b. chứa SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35 hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152 hoặc

c. chủ yếu gồm SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 19 hoặc SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 26 hoặc SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 35 hoặc SEQ ID NO: 38 hoặc SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 84 hoặc SEQ ID NO: 88 hoặc SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 94 hoặc SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 139 hoặc SEQ ID NO: 146 hoặc SEQ ID NO: 152.

Phương án 91: polynucleotit phân lập mà mã hóa miền thay đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể hoặc đoạn của nó theo sáng chế, trong đó polynucleotit:

a. đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154 hoặc

b. chứa SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154 hoặc

c. chủ yếu gồm SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 36 hoặc SEQ ID NO: 39 hoặc SEQ ID NO: 42 hoặc SEQ ID NO: 86 hoặc SEQ ID NO: 89 hoặc SEQ ID NO: 92 hoặc SEQ ID NO: 95 hoặc SEQ ID NO: 115 hoặc SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 141 hoặc SEQ ID NO: 148 hoặc SEQ ID NO: 154.

Phương án 92: polynucleotit phân lập mà mã hóa chuỗi nặng của kháng thể theo sáng chế, trong đó polynucleotit:

a. đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 159 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155; hoặc

b. chứa SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 159 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155; hoặc

c. chủ yếu gồm SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 159 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155.

Phương án 93: polynucleotit phân lập mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế, trong đó polynucleotit:

a. đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 161 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157; hoặc

b. chứa SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 161 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157; hoặc

c. chủ yếu gồm SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 161 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157.

Polynucleotit có thể có mặt trong toàn bộ tế bào, trong dịch phân giải tế bào, hoặc có thể ở dạng tinh chế một phần hoặc hầu như tinh khiết. Polynucleotit là được "phân lập" hoặc "hầu như tinh khiết" khi nó được tinh chế ra khỏi các thành phần khác của tế bào hoặc các thành phần tạp nhiễm khác, ví dụ, các axit nucleic hoặc các protein tế bào khác, theo các kỹ thuật chuẩn, bao gồm xử lý kiềm/SDS, phân nhóm CsCl, sắc ký cột, điện di gel agaroza và kỹ thuật khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem tài liệu: F. Ausubel, *et al.*, (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York. Polynucleotit theo sáng chế có thể, ví dụ, là ADN hoặc ARN và có thể chứa hoặc không chứa trình tự intron. Theo một phương án, polynucleotit là phân tử ADN bổ trợ. Polynucelotit có thể có mặt trong vật truyền như vật truyền hiển thị thể thực khuẩn, hoặc trong vật truyền tái tổ hợp plasmit.

Polynucleotit theo sáng chế có thể thu được bằng cách áp dụng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn. Đối với các kháng thể được biểu hiện bởi tế bào lai (ví dụ, tế bào lai được tạo ra từ chuột nhắt chuyển gen mang gen globulin miễn dịch của người như được bộc lộ tiếp dưới đây), ADN bổ trợ mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể được tạo ra nhờ tế bào lai có thể thu được bằng phép khuếch đại PCR chuẩn hoặc các kỹ thuật tách dòng ADN bổ trợ. Đối với các kháng thể thu được từ thư viện gen globulin miễn dịch (ví dụ, bằng cách áp dụng các kỹ thuật biểu hiện thể thực khuẩn), polynucleotit mã hóa kháng thể có thể được thu lấy từ nhiều dòng thể thực khuẩn khác nhau mà là các thành viên của thư viện này.

Khi thu được các đoạn ADN mã hóa các đoạn VH và VL, các đoạn ADN này còn có thể được xử lý tiếp bằng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN chuẩn, ví dụ, để chuyển hóa vùng thay đổi của gen thành gen chiều dài đầy đủ của kháng thể, thành đoạn gen Fab hoặc thành gen scFv. Trong các phép xử lý này, VL hoặc VH mã hóa đoạn ADN được liên kết linh hoạt với phân tử ADN khác, hoặc với đoạn mã hóa protein khác, như vùng ổn định kháng thể hoặc nhóm liên kết linh hoạt. Thuật ngữ "liên kết linh hoạt" được dùng trong ngữ cảnh này dự định có nghĩa là hai đoạn ADN được kết hợp theo cách chức năng, ví dụ, sao cho các trình tự axit amin được mã hóa bởi hai các đoạn ADN vẫn ở trong khung, hoặc sao cho protein được biểu hiện dưới sự kiểm soát của đoạn khởi đầu mong muốn.

ADN phân lập mã hóa vùng VH này có thể được chuyển hóa thành gen của chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ bằng cách liên kết linh hoạt VH mã hóa ADN với phân tử ADN khác mã hóa các vùng ổn định của chuỗi nặng (CH1, CH2 và CH3). Các trình tự của vùng ổn định của chuỗi nặng của gen người là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem: Kabat, E. A., el al., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) và các đoạn ADN bao gồm các vùng này có thể thu được bằng phép khuếch đại PCR chuẩn. Vùng ổn định của chuỗi nặng có thể là vùng ổn định IgG1, IgG2, IgG3, IgG4,

IgA, IgE, IgM hoặc IgD. Theo một số phương án, vùng ổn định của chuỗi nặng được chọn từ các kiểu tương đương IgG1. Đối với đoạn Fab gen chuỗi nặng, VH mã hóa ADN có thể được liên kết linh hoạt với phân tử ADN khác chỉ mã hóa vùng ổn định CH1 của chuỗi nặng.

ADN phân lập mã hóa vùng VL này có thể được chuyển hóa thành gen có chiều dài đầy đủ của chuỗi nhẹ (cũng như với gen Fab chuỗi nhẹ) bằng cách liên kết linh hoạt VL mã hóa ADN với phân tử ADN khác mã hóa vùng ổn định chuỗi nhẹ, CL. Các trình tự của gen vùng ổn định chuỗi nhẹ của người là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem: Kabat, E. A., *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) và các đoạn ADN bao gồm các vùng này có thể thu được phép khuếch đại PCR chuẩn. Vùng ổn định của chuỗi nhẹ có thể là vùng ổn định kappa hoặc lamda.

Để tạo ra gen scFv, VH- và VL-mã hóa các đoạn ADN được liên kết linh hoạt với đoạn khác mã hóa nhóm liên kết linh hoạt, ví dụ, mã hóa trình tự axit amin (Gly4 -Ser)3, sao cho các trình tự VH và VL có thể được biểu hiện ở dạng protein chuỗi đơn liền kề, mà vùng VL và VH được kết hợp nhờ nhóm liên kết linh hoạt (ví dụ, xem: Bird *et al.*, 1988 *Science* 242:423-426; Huston et at., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty *et al.*, (1990) *Nature* 348:552- 554).

Polynucleotit theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 89 đến 93 có thể được cải biến *in vitro* theo cách mà khi được tiêm vào tế bào của động vật có vú, nó sẽ ngăn ngừa sự phân cắt của polynucleotit và cho phép cơ chế dịch mã của tế bào của động vật có vú để tạo ra kháng thể bắt đầu từ polynucleotit được cải biến (như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,278,036 B2 cấp cho Kariko và các đồng tác giả). Sau đó, ARN cải biến được tổng hợp *in vitro* này có thể được nạp vào tế bào của động vật có vú hoặc bệnh nhân như là một phần của phép trị liệu gen.

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế bao hàm phương pháp gây cảm ứng tế bào của động vật có vú để tạo ra kháng thể như được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm bước: cho tế bào của động vật có vú tiếp xúc với ARN cải biến được tổng hợp *in vitro* thu được từ polynucleotit theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 89 đến 93, trong đó ARN cải biến được tổng hợp *in vitro* này chứa một hoặc nhiều cải biến như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,278,036 B2.

5. Tạo ra kháng thể

Các kháng thể đơn dòng (mAb) có thể được tạo ra bằng nhiều loại kỹ thuật, bao gồm hệ phương pháp kháng thể đơn dòng thông thường, ví dụ, kỹ thuật lai dưỡng bào chuẩn nêu trong tài liệu Kohler and Milstein, (1975) *Nature* 256: 495. Nhiều kỹ thuật tạo ra kháng thể đơn dòng có thể được áp dụng, ví dụ, biến nạp virut hoặc biến nạp gây bệnh ung thư của tế bào lympho B.

Quy trình và kỹ gây miễn dịch để phân lập các tế bào lá lách đã được gây miễn dịch để dùng cho dung hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các đối tác dung hợp (ví dụ, tế bào u tủy của chuột đồng) và các quy trình dung hợp cũng là đã biết.

Các kháng thể khảm hoặc các kháng thể được làm giống như kháng thể của người đơn dòng theo sáng chế có thể được điều chế trên cơ sở trình tự của kháng thể đơn dòng của chuột đồng được chuẩn bị như nêu trên. ADN mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch có thể thu được từ tế bào lai của chuột đồng đáng quan tâm và được xử lý để chứa các trình tự globulin miễn dịch không phải của chuột đồng (ví dụ, của người) bằng cách áp dụng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn. Ví dụ, để tạo ra kháng thể khảm, các vùng thay đổi của chuột đồng có thể được liên kết với các vùng ổn định của người bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem: patent Mỹ số 4,816,567 được cấp cho Cabilly và các đồng tác giả). Để tạo ra kháng thể được làm giống như của kháng thể của người, các vùng CDR của chuột đồng có thể được cài xen vào vùng khung hoạt động của người bằng cách áp dụng các phương pháp

đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, patent Mỹ số được cấp cho Winter, và các patent Mỹ số 5530101; 5585089; 5693762 và 6180370 cấp cho Queen và các đồng tác giả.

Các kháng thể đơn dòng của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột nhắt chuyển gen hoặc chuột nhắt chuyển nhiễm sắc thể mang một phần hệ miễn dịch của người hơn là hệ miễn dịch của chuột nhắt. Các con chuột chuyển gen và chuyển nhiễm sắc thể bao gồm chuột nhắt mà ở bản mô tả này lần lượt được gọi là chuột nhắt HuMAb và chuột nhắt KM, và được gọi là chung là " chuột nhắt Ig của người".

Chuột nhắt HuMAb® (Medarex, Inc.) chứa minilocut của gen globulin miễn dịch của người mà mã hóa các trình tự globulin miễn dịch chuỗi nặng (μ và γ) và chuỗi nhẹ κ của người chưa được tái sắp xếp, cùng với các đột biến đích mà làm bất hoạt locut của chuỗi μ và chuỗi κ nội sinh (ví dụ, xem: Lonberg *et al* (1994) *Nature*; 368(6474): 856-859). Do đó, con chuột này có sự biểu hiện giảm IgM hoặc κ của chuột nhắt, và đáp lại việc gây miễn dịch, các gen chuyển chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người được đưa vào sẽ chuyển nhóm và đột biến sinh dưỡng để tạo ra IgGκ đơn dòng có ái lực cao ở người (Lonberg, N *et al* (1994) nêu trên; xem tổng quan trong tài liệu: Lonberg, N (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg, N and Huszar, D (1995) *Intern Rev Immunol*; 13: 65-93, và Harding, F and Lonberg, N (1995) *Ann N Y Acad Sci*; 764:536-546). Việc điều chế và sử dụng chuột nhắt HuMAb, và các cải biến hệ gen mà các con chuột này mang, đã được bộc lộ chi tiết hơn trong tài liệu Taylor, L *et al*; (1992) *Nucl Acids Res*; 20:6287-6295; Chen, J *et al* (1993) *Int Immunol*; 5: 647-656; Tuaillon *et al* (1993) *Proc Natl Acad Sci USA*; 94:3720-3724; Choi *et al* (1993) *Nature Gen*; 4:117-123; Chen, J *et al* (1993) *EMBO* J; 12: 821-830; Tuaillon *et al* (1994) *J Immunol*; 152:2912-2920; Taylor, L *et al* (1994) *Int Immuno*; 6:579-591; và Fishwild, D *et al* (1996) *Nature Biotech*; 14: 845-851, nội dung của tất cả các tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Xem cả các patent Mỹ số 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; và

5,770,429; cấp cho Lonberg và Kay; patent Mỹ số 5,545,807 cấp cho Surani và các đồng tác giả; các công bố đơn PCT số WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 và WO 99/45962, tất cả là của Lonberg và Kay; và công bố đơn PCT số WO 01/14424 của Korman và các đồng tác giả.

Theo một phương án, các kháng thể của người theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột nhắt mang các trình tự globulin miễn dịch của người trên gen chuyển và nhiễm sắc thể chuyển như chuột nhắt mang gen chuyển chuỗi nặng của người và nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nhẹ của người. Các con chuột này, trong bản mô tả này được gọi là "chuột nhắt KM", được bộc lộ một cách chi tiết trong công bố đơn PCT số WO 02/43478 của Ishida và các đồng tác giả.

Ngoài ra, hệ động vật chuyển gen khác biểu hiện gen globulin miễn dịch của người là đã sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể theo sáng chế. Ví dụ, hệ chuyển gen khác được gọi là chuột Xeno (Abgenix, Inc.) có thể được sử dụng. Các con chuột này được bộc lộ trong, ví dụ, các patent Mỹ số 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 và 6,162,963 cấp cho Kucherlapati và các đồng tác giả.

Ngoài ra, hệ động vật chuyển gen khác biểu hiện gen globulin miễn dịch của người là đã sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể theo sáng chế. Ví dụ, chuột nhắt mang cả nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nặng của người và nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nhẹ của người, gọi là "chuột nhắt TC" có thể được sử dụng; các con chuột này được bộc lộ trong tài liệu Tomizuka *et al.*, 2000 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:722-727. Ngoài ra, bò cái mang các nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này (Kuroiwa *et al.*, 2002 *Nature* Biotech 20:889-894).

Các kháng thể tái tổ hợp của người theo sáng chế còn có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp biểu hiện thể thực khuẩn để sàng lọc thư viện gen

globulin miễn dịch của người. Các phương pháp biểu hiện thể thực khuẩn để tách các kháng thể của người được thiết lập trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc đã được bộc lộ trong các ví dụ dưới đây. Ví dụ, xem: các patent Mỹ số 5,223,409; 5,403,484; và 5,571,698 cấp cho Ladner và các đồng tác giả; các patent Mỹ số 5,427,908 và 5,580,717 cấp cho Dower và các đồng tác giả; các patent Mỹ số 5,969,108 và 6,172,197 cấp cho McCafferty và các đồng tác giả; và các patent Mỹ số 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 và 6,593,081 cấp cho Griffiths và các đồng tác giả.

Các kháng thể đơn dòng của người theo sáng chế còn có thể được điều chế bằng cách sử dụng SCID chuột nhắt mà các tế bào miễn dịch của người được đưa vào đó được hoàn nguyên sao cho có thể tạo ra đáp ứng kháng thể của người khi gây miễn dịch. Các con chuột này được bộc lộ trong, ví dụ, các patent Mỹ số 5,476,996 và 5,698,767 cấp cho Wilson và các đồng tác giả.

Các kháng thể theo sáng chế cũng có thể được tạo ra trong thể biến nạp vào tế bào chủ bằng cách sử dụng, ví dụ, kết hợp các kỹ thuật dùng ADN tái tổ hợp và các phương pháp chuyển nhiễm gen như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202).

Ví dụ, để biểu hiện các kháng thể, hoặc các đoạn kháng thể của chúng, ADN mã hóa một phần chuỗi nhẹ và chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ, có thể thu được bằng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn (ví dụ, khuếch đại PCR hoặc tách dòng ADN bổ trợ bằng cách sử dụng tế bào lai biểu hiện kháng thể đáng quan tâm) và các ADN có thể được cài xen vào các vật truyền tách dòng hoặc các vật truyền biểu hiện sao cho gen được liên kết linh hoạt được với trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "liên kết linh hoạt" được dự định có nghĩa là gen kháng thể được ghép nối vào vật truyền sao cho các trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã bên trong vật truyền này, như là chức năng đã định của nó, đóng vai trò của điều hòa gen của kháng thể phiên mã và dịch mã. Vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện và các

trình tự kiểm soát biểu hiện được chọn để tương thích với tế bào chủ biểu hiện được sử dụng. Gen chuỗi nhẹ của kháng thể và gen chuỗi nặng của kháng thể có thể được cài xen vào vật truyền riêng biệt hoặc, nói chung, cả hai gen được cài xen vào cùng vật truyền biểu hiện. Gen của kháng thể được cài xen vào vật truyền biểu hiện bằng các phương pháp chuẩn (ví dụ, ghép nối vào vị trí giới hạn bổ thể trên đoạn gen của kháng thể và vật truyền, hoặc ghép nối vào đầu bằng nếu không có vị trí giới hạn). Các vùng thay đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của các kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để tạo ra gen của kháng thể có chiều dài đầy đủ theo kiểu tương đương bất kỳ của kháng thể bằng cách chèn chúng vào các vật truyền biểu hiện đã mã hóa các vùng cố định của chuỗi nặng và các vùng cố định của chuỗi nhẹ có kiểu tương đương mong muốn sao cho đoạn VH được liên kết linh hoạt được với đoạn CH bên trong vật truyền này và đoạn VL được liên kết linh hoạt được với đoạn CL bên trong vật truyền. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vật truyền biểu hiện tái tổ hợp này có thể mã hóa peptit singal mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiết ra chuỗi của kháng thể từ tế bào chủ. Gen của chuỗi kháng thể có thể được tách dòng vào vật truyền này sao cho peptit dẫn truyền tín hiệu được liên kết trong khung với đầu tận cùng amin của gen của chuỗi kháng thể. Peptit dẫn truyền tín hiệu có thể là peptit dẫn truyền tín hiệu của globulin miễn dịch hoặc peptit dẫn truyền tín hiệu khác loại (tức là peptit dẫn truyền tín hiệu của protein không phải của globulin miễn dịch).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện chứa một hoặc nhiều polynucleotit theo sáng chế.

Phương án 94: vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện mà chứa ít nhất một polynucleotit được chọn từ: SEQ ID NO: 44 hoặc SEQ ID NO: 48 hoặc SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 54 hoặc SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 159 hoặc SEQ ID NO: 97 hoặc SEQ ID NO: 104 hoặc SEQ ID NO: 117 hoặc SEQ ID NO: 143 hoặc SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 149 hoặc SEQ ID NO: 155 hoặc SEQ ID NO: 46 hoặc SEQ ID NO: 49 hoặc SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID

NO: 58 hoặc SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 161 hoặc SEQ ID NO: 99 hoặc SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 119 hoặc SEQ ID NO: 145 hoặc SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 151 hoặc SEQ ID NO: 157.

Ngoài polynucleotit mã hóa các chuỗi của kháng thể, các vật truyền tách dòng hoặc các vật truyền biểu hiện theo sáng chế mang các trình tự điều biến mà kiểm soát sự biểu hiện của gen chuỗi của kháng thể ở tế bào chủ. Thuật ngữ "trình tự điều biến" nhằm bao gồm các gen khởi đầu, gen tăng cường và các yếu tố kiểm soát sự biểu hiện khác (ví dụ, các tín hiệu polyađenyl hóa) mà kiểm soát sự phiên mã hoặc dịch mã của gen chuỗi của kháng thể. Các trình tự điều biến này được bộc lộ, ví dụ, trong Goeddel (*Gene Expression Technology. Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA 1990). Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng thiết kế của vật truyền biểu hiện, bao gồm việc lựa chọn trình tự điều biến, có thể phụ thuộc vào các yếu tố như việc lựa chọn tế bào chủ cần được biến nạp, mức độ biểu hiện của protein mong muốn, v.v. các trình tự điều biến sự biểu hiện tế bào chủ của động vật có vú bao gồm các yếu tố virut mà định hướng sự biểu hiện protein ở mức cao ở tế bào của động vật có vú, như các gen khởi đầu và/hoặc gen tăng cường thu được từ xytomegalovirut (CMV), Simian virut 40 (SV40), adenovirut (ví dụ, đoạn khởi đầu muộn cơ bản của adenovirut (AdMLP)), và vi rrut sinh khối u. Theo cách khác, các trình tự điều biến không phải của virut có thể được sử dụng, như đoạn khởi đầu ubiquitin hoặc đoạn khởi đầu P-globin. Hơn thế nữa, các yếu tố điều biến cấu thành bởi các trình tự thu được từ các nguồn khác nhau, như hệ gen khởi đầu SR, mà chứa các trình tự thu được từ đoạn khởi đầu sớm SV40 và đoạn lặp đầu dài của virut bệnh bạch cầu typ 1 tế bào T ở người (Takebe, Y. *et al.*, 1988 *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472).

Hơn nữa, các vật truyền tách dòng hoặc các vật truyền biểu hiện theo sáng chế có thể mang các trình tự khác, như các trình tự điều biến sự sao chép của vật truyền này ở các tế bào chủ (ví dụ, nguồn gốc sao chép) và gen chỉ thị có thể phát hiện được. Gen chỉ thị có thể phát hiện được sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn lọc các tế bào chủ mà

vật truyền này được đưa vào (xem, ví dụ: các patent Mỹ số 4,399,216, 4,634,665 và 5,179,017, tất cả được cấp cho Axel và các đồng tác giả). Ví dụ, thường là gen chỉ thị có thể phát hiện được gây kháng thuốc, như G418, hygromyxin hoặc metotrexat, ở tế bào chủ mà vật truyền này được đưa vào. Gen chỉ thị có thể phát hiện được bao gồm gen đihyđrofolat ređuctaza (DHFR) (để sử dụng trong các tế bào chủ dhfr- chọn lọc/khuếch đại bằng metotrexat) và gen neo (để chọn lọc G418).

Để biểu hiện ở chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, vật truyền biểu hiện mã hóa các chuỗi nặng và các chuỗi nhẹ được chuyển nhiễm vào tế bào chủ theo các kỹ thuật chuẩn. Các dạng khác nhau của thuật ngữ "chuyển nhiễm" được dự định để bao gồm nhiều loại kỹ thuật thường được sử dụng để đưa ADN ngoại sinh vào tế bào chủ nhân sơ hoặc tế bào chủ nhân chuẩn, ví dụ, xung điện, kết tủa canxi-phosphat, chuyển nhiễm DEAE-đextran và các phương pháp tương tự. Theo lý thuyết, có thể biểu hiện các kháng thể theo sáng chế ở tế bào chủ nhân sơhoặc tế bào chủ nhân chuẩn. Sự biểu hiện của các kháng thể trong tế bào nhân chuẩn, ví dụ, các tế bào chủ của động vật có vú, nấm men hoặc nấm sợi, được bàn luận vì các tế bào nhân chuẩn, và cụ thể là tế bào của động vật có vú, có khả năng hơn các tế bào nhân sơ trong việc tập hợp và tiết ra kháng thể gấp nếp và có hoạt tính miễn dịch phù hợp. Sự biểu hiện của gen kháng thể ở tế bào nhân sơ đã được thông báo là không hiệu quả để tạo ra kháng thể hoạt tính ở hiệu suất cao (Boss, M. A. and Wood, C. R., 1985 *Immunology Today* 6:12-13).

Các tế bào chủ thích hợp để tách dòng hoặc biểu hiện các vật truyền mã hóa các kháng thể theo sáng chế là tế bào nhân sơ, nấm men hoặc tế bào nhân chuẩn bậc cao hơn. Các tế bào nhân sơ thích hợp bao gồm vi khuẩn thật sự ví dụ vi khuẩn đường ruột như *Escherichia*, ví dụ *E. coli* (ví dụ ATCC 31, 446; 31, 537; 27,325), *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella proteus*, *Salmonella*, ví dụ *Salmonella typhimurium*, *Serratia* ví dụ *Serratia marcescens* và *Shigella* cũng như các trực khuẩn như *B. subtilis* và *B. licheniformis* (xem DD 266 710), Trực khuẩn như *P. aeruginosa* và *Streptomyces*. Các tế bào chủ của nấm men hoặc nấm mốc, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*,

Kluyveromyces (ví dụ, ATCC 16,045; 12,424; 24178; 56,500), *Yarrowia* (EP402, 226), *Pichia pastoris* (EP183070, xem cả tài liệu: Peng *et al* (2004) *J Biotechnol*; 108:185-192), các tế bào chủ *Candida*, *Trichoderma reesei* (EP244234), *Penicillium*, *Tolypocladium* và *Aspergillus* như *A. nidulans* và *A. niger* cũng được dự tính đến.

Mặc dù các tế bào chủ nhân sơ và nấm men được dự tính đặc biệt bởi sáng chế, tuy nhiên, tốt hơn là các tế bào chủ theo sáng chế là tế bào nhân chuẩn bậc cao hơn.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tế bào chủ chứa một hoặc nhiều vật truyền tách dòng hoặc các vật truyền biểu hiện chứa polynucleotit như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ được biến nạp hoặc chuyển nhiễm một cách ổn định chứa một hoặc nhiều polynucleotit như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phương án 95: tế bào chủ được chuyển nhiễm ổn định chứa vật truyền mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88. Tốt hơn, nếu các tế bào chủ này bao gồm vật truyền thứ nhất mã hóa chuỗi nhẹ và vật truyền thứ hai mã hóa chuỗi nặng.

Tế bào chủ nhân chuẩn bậc cao hơn thích hợp bao gồm tế bào của động vật có vú như COS-1 (ATCC No. CRL 1650) COS-7 (ATCC CRL 1651), dòng thận bào thai người 293, các tế bào thận của chuột đồng sơ sinh (BHK) (ATCC CRL,1632), BHK570 (ATCC NO: CRL 10314), 293 (ATCC NO.CRL 1573), tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung quốc CHO (ví dụ, CHO-K1, ATCC NO: CCL 61, dòng tế bào DHFR-CHO như DG44 (xem Urlaub *et al*, (1986) *Somatic Cell Mol.Genet.*12, 555-556)), đặc biệt là các dòng tế bào CHO đã được làm thích ứng với huyền phù nuôi cấy, nguyên sinh bào của chuột, tế bào thận của khỉ, tế bào thận của khỉ xanh châu Phi (ATCC CRL-1587), các tế bào HeLa,

các tế bào thận của chó (ATCC CCL 34), các tế bào phổi của người (ATCC CCL 75), Hep G2 và các tế bào u tủy hoặc u bạch huyết ví dụ NSO (xem US5807715), Sp2/0, YO.

Tốt hơn, nếu tế bào chủ của động vật có vú để biểu hiện phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm các dòng tế bào của động vật có vú mà khiếm khuyết mức độ biểu hiện gen FUT8, ví dụ, như đã được bộc lộ trong US6946292.

Tế bào chủ đã được chuyển nhiễm với các vật truyền mã hóa phân tử liên kết có thể được nuôi cấy bằng phương pháp bất kỳ mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các tế bào chủ có thể được nuôi cấy trong bình quay xoáy, chai quay tròn hoặc hệ sợi rỗng nhưng, ở quy mô sản xuất lớn, được ưu tiên là các bình phản ứng dạng bồn khuấy được sử dụng, cụ thể là cho việc nuôi cấy trong huyền phù. Tốt hơn, nếu các bồn khuấy đã được làm thích ứng để sục khí bằng cách áp dụng, ví dụ, thiết bị rắc, van đổi hướng hoặc cánh quạt hình kéo thấp. Đối với các bình phản ứng cột sủi và khí nâng, việc sục khí hoặc bọt oxy trực tiếp có thể được sử dụng. Khi các tế bào chủ được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh, tốt hơn là môi trường này được bổ sung chất bảo vệ tế bào như pluronic F-68 để giúp ngăn ngừa tế bào bị tổn thương do quá trình the sục khí. Tùy theo đặc tính của tế bào chủ, vi chất mang có thể được dùng làm các cơ chất sinh trưởng để giúp các dòng tế bào hoặc các tế bào phụ thuộc có thể thích nghi với việc nuôi cấy huyền phù (mà thông thường là thế). Các tế bào chủ được nuôi cấy, đặc biệt là các tế bào chủ của động vật không xương sống có thể sử dụng nhiều loại kiểu hình hoạt động như xử lý mẻ cho ăn, xử lý mẻ lặp lại (xem Drapeau *et al* (1994) *cytotechnology* 15: 103-109), quy trình xử lý theo mẻ mở rộng hoặc nuôi cấy có bổ sung chất dinh dưỡng. Mặc dù tế bào chủ biến nạp tái tổ hợp của động vật có vú có thể được nuôi cấy trong môi trường chứa huyết thanh như huyết thanh bào thai bê (FCS), tốt hơn là các tế bào chủ được nuôi cấy trong môi trường không chứa huyết thanh tổng hợp như đã bộc lộ trong tài liệu Keen *et al* (1995) *Cytotechnology* 17:153-163, hoặc môi trường có bán trên thị trường như ProCHO-CDM hoặc UltraCHO(TM) (Cambrex NJ, USA), được bổ sung nếu cần bằng nguồn năng lượng như glucoza và các yếu tố sinh trưởng tổng

hợp như insulin tái tổ hợp. Các tế bào chủ được nuôi cấy trong môi trường không chứa huyết thanh có thể yêu cầu rằng các tế bào này phải được làm thích ứng để sinh trưởng trong điều kiện không chứa huyết thanh. Một phương thức làm thích ứng là nuôi cấy các tế bào chủ trong môi trường chứa huyết thanh và một cách trao đổi lặp lại 80% môi trường nuôi cấy bằng môi trường không chứa huyết thanh sao cho các tế bào chủ thích ứng được với điều kiện không chứa huyết thanh (xem chẳng hạn Scharfenberg K *et al* (1995) trong *Animal Cell technology*: *Developments towards the 21st century* (Beuvery E.G. *et al* eds), pp619-623, Kluwer Academic publishers).

Phân tử liên kết theo sáng chế được tiết vào môi trường có thể được thu hồi và tinh chế bằng cách sử dụng nhiều loại kỹ thuật để đạt được độ tinh chế thích hợp cho mục đích sử dụng. Ví dụ, việc sử dụng các kháng thể phân lập theo sáng chế dùng để điều trị cho người bệnh thường cần có độ tinh khiết ít nhất 95%, thông thường hơn là 98% hoặc 99% hoặc độ tinh khiết cao hơn (so với môi trường nuôi cấy thô). Trong ví dụ thứ nhất, các phần vụn tế bào thu được từ môi trường nuôi cấy thường được loại ra bằng cách sử dụng phép ly tâm, tiếp theo là bước phân loại dịch nổi bằng cách áp dụng, ví dụ như vi lọc, siêu lọc và/hoặc lọc sâu. Nhiều loại kỹ thuật khác như kỹ thuật thẩm tách và điện di gel và sắc ký như hyđroxyapatit (HA), sắc ký theo ái lực (tùy ý là bao gồm hệ gắn đuôi ái tính như polyhistiđin) và/hoặc sắc ký tương tác kỵ nước (HIC, xem US5429746) là có sẵn. Theo một phương án, các kháng thể theo sáng chế, sau các bước phân loại khác nhau, được bắt giữ bằng cách sử dụng sắc ký ái lực Protein A hoặc G, tiếp theo là các bước sắc ký tiếp theo như sắc ký trao đổi ion và/hoặc HA, trao đổi anion hoặc cation, sắc ký loại cỡ và phương pháp làm kết tủa bằng amoni sulfat. Nói chung, nhiều bước loại virut còn được sử dụng (ví dụ, lọc nano bằng cách áp dụng, ví dụ như thiết bị lọc DV-20). Sau các bước này, chế phẩm tinh chế (tốt hơn là đơn dòng) chứa kháng thể phân lập theo sáng chế hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng với lượng ít nhất 75mg/ml hoặc ví dụ là lớn hơn 100mg/ml hoặc lớn hơn nữa được tạo ra và do đó, hình thành phương án

theo sáng chế. Thích hợp nếu các chế phẩm này hầu như không chứa dạng kết tụ của các kháng thể theo sáng chế.

Các hệ vi khuẩn có thể được sử dụng để biểu hiện phân tử liên kết không phải của globulin miễn dịch nêu trên. Hệ vi khuẩn cũng đặc biệt thích hợp để biểu hiện các đoạn kháng thể phân lập. Các đoạn này được xác định cục bộ ở bên trong tế bào hoặc bên trong xung quanh huyết tương. Các protein xung quanh huyết tương không hòa tan có thể được chiết và được gấp nếp lại để tạo ra các protein hoạt tính theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, xem Sanchez *et al* (1999) *J. Biotechnol.* 72, 13-20 và Cu pit PM *et al* (1999) *Lett Appl Microbiol*, 29, 273-277.

Do đó, theo một khía cạn, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó, phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện thích hợp đối với tạo ra phân tử liên kết, trong đó tế bào chủ chứa vật truyền như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phương án 95: phương pháp tạo ra kháng thể của người hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88, trong đó phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện thích hợp đối với tạo ra phân tử liên kết, trong đó tế bào chủ chứa vật truyền như được bộc lộ trong bản mô tả này.

6. Dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa phân tử liên kết mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), và trong đó phân tử liên kết này không phải là IL-18BP và chất mang dược dụng.

Phương án 96: các dược phẩm chứa kháng thể của người hoặc đoạn của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 88 và chất mang dược dụng.

Các dược phẩm còn có thể chứa các dược chất khác để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục đích điều trị bệnh hoặc phòng bệnh cho người bệnh hoặc rối loạn nêu dưới đây. Các chất mang làm tăng cường hoặc làm ổn định dược phẩm này, hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc bào chế dược phẩm này. Các chất mang dược dụng bao gồm các dung môi, môi trường phân tán, tác nhân bao, tác nhân diệt vi khuẩn và tác nhân diệt nấm, tác nhân đẳng trương và tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, và tương tự mà là tương thích về mặt sinh lý.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đường dùng và/hoặc cách dùng thay đổi tùy theo các kết quả mong muốn. Tốt hơn, nếu đường dùng là qua đường tĩnh mạch, bắp, trong khoang màng bụng, hoặc dưới da, hoặc được dùng gần với vị trí đích. Chất mang dược dụng cần thích hợp đối với việc dùng qua đường tĩnh mạch, bắp, dưới da, ngoài đường tiêu hóa, trong cột sống hoặc qua biểu bì (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền). Tùy theo đường dùng, hoạt chất (cụ thể là các đơn vị cấu trúc hóa học phân tử lượng thấp) có thể được bao trong nguyên liệu để bảo vệ hợp chất này tránh khỏi hoạt động của các axit và tình trạng tự nhiên khác mà có thể làm bất hoạt hợp chất này.

Dược phẩm này cần vô khuẩn và ở dạng lỏng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng tác nhân bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần có trong trường hợp hệ phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Trong nhiều trường hợp, được ưu tiên là bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, các rượu đa chức như manitol hoặc sorbitol, và natri clorua trong dược phẩm này. Việc hấp thu các dược phẩm tiêm truyền trong thời gian dài có thể đạt được bằng cách bao gồm tác nhân làm chậm sự hấp thu, ví dụ, nhôm monostearat hoặc gelatin trong dược phẩm này.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết và theo cách thông thường được thực hành trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000;

và *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978. Tốt hơn, nếu các dược phẩm được sản xuất trong điều kiện GMP. Nói chung, liều hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc liều có hiệu quả của kháng thể theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng trong các dược phẩm theo sáng chế. Kháng thể thường được bào chế thành các dược phẩm dạng liều bằng các phương pháp thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Chế độ liều lượng được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, đáp ứng điều trị). Ví dụ, một viên thuốc to có thể được dùng, vài liều đã được chia nhỏ có thể được dùng sau một khoảng thời gian hoặc liều có thể được tăng hoặc giảm theo tỷ lệ như được thể hiện bằng mức độ cấp bách của tình huống điều trị. Đặc biệt có lợi là tạo ra các dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng liều đơn vị để dễ dùng và đồng nhất về liều lượng. Dạng liều đơn vị được dùng trong bản mô tả này để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng cần được điều trị; mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết.

Liều thực tế của các hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất mà là hữu hiệu để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn cho người bệnh, dược phẩm, và cách dùng cụ thể, mà không gây độc cho người bệnh. Mức liều lượng được chọn phụ thuộc vào nhiều loại yếu tố dược động học bao gồm hoạt tính của các dược phẩm cụ thể theo sáng chế được sử dụng, hoặc este, muối hoặc amit của chúng, đường dùng, thời gian dùng, tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng, khoảng thời gian kéo dài điều trị, các thuốc khác, các hợp chất và/hoặc nguyên liệu được sử dụng kết hợp với các dược phẩm cụ thể được sử dụng, lứa tuổi, giới tính, cân nặng, tình trạng bệnh, tình trạng sức khỏe chung và bệnh sử của người bệnh được điều trị, và các yếu tố tương tự.

Bác sỹ điều trị có thể bắt đầu các liều kháng thể theo sáng chế được sử dụng trong dược phẩm ở mức thấp hơn mức yêu cầu để đạt được tác dụng điều trị bệnh mong muốn

và tăng dần liều đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Nói chung, lượng hữu hiệu của các dược phẩm theo sáng chế, dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn xơ hóa được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ khác nhau tùy theo nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm cách thức sử dụng, vị trí đích, tình trạng sinh lý của con bệnh, liệu đối tượng mắc bệnh là người hoặc động vật, các thuốc khác được dùng, và liệu việc điều trị này là phòng bệnh hoặc chữa bệnh. Liều điều trị cần được chuẩn độ để tối ưu hóa độ an toàn và hiệu quả. Để áp dụng cho kháng thể, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,0001mg/kg đến 100mg/kg, và thường hơn là từ nằm trong khoảng 0,01mg/kg đến 5mg/kg, thể trọng của cơ thể chủ. Ví dụ, liều có thể 1mg/kg thể trọng hoặc 10mg/kg thể trọng hoặc nằm trong khoảng từ 1mg/kg đến 10mg/kg. Chế độ điều trị tiêu biểu bao gồm việc điều trị cứ hai tuần một lần hoặc mỗi tháng một lần hoặc cứ 3 đến 6 tháng một lần.

Phân tử liên kết theo sáng chế, đặc biệt là các kháng thể và các đoạn của chúng, thường được dùng vào nhiều dịp. Khoảng thời gian giữa các liều đơn có thể là hằng tuần, hằng tháng hoặc hằng năm. Khoảng thời gian cũng có thể là bất thường như được thể hiện bằng cách đo nồng độ protein có tác dụng điều trị trong máu của người bệnh. Trong một số phương pháp, liều được điều chỉnh để đạt được nồng độ kháng thể trong huyết tương nằm trong khoảng từ 1µg/ml đến 1000µg/ml và trong một số phương pháp, nồng độ này là 25µg/ml đến 300µg/ml. Theo cách khác, các kháng thể theo sáng chế có thể được dùng ở dạng chế phẩm giải phóng chậm, trong trường hợp đó cần phải sử dụng với tần suất ít hơn. Liều và tần suất sẽ thay đổi tùy theo thời gian bán tồn của kháng thể ở người bệnh. Nói chung, các kháng thể được làm giống như kháng thể của người có thời gian bán tồn dài hơn so với các kháng thể khảm và các kháng thể không phải của người. Liều và tần suất dùng có thể thay đổi tùy theo việc điều trị là phòng bệnh hoặc chữa bệnh. Trong các ứng dụng phòng bệnh (ngăn ngừa), liều tương đối thấp được sử dụng với khoảng cách thời gian tương đối ngắn trong một giai đoạn dài. Một số đối tượng mắc bệnh tiếp tục được điều trị trong phần còn lại của đời sống của nó. Trong các ứng dụng điều trị, liều tương đối cao với khoảng cách thời gian tương đối ngắn đôi khi cũng là cần

thiết cho đến khi tiến triển của bệnh được làm giảm hoặc bị ngừng, và tốt hơn, nếu cho đến khi đối tượng mắc bệnh thể hiện sự thuyên giảm triệu chứng bệnh một phần hoặc hoàn toàn. Sau đó, đối tượng mắc bệnh có thể được dùng phác đồ phòng bệnh.

Dược phẩm có thể bao gồm (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) phân tử liên kết mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18 BP, trong đó phân tử liên kết được chọn từ: kháng thể phân lập, một đoạn của kháng thể phân lập, kháng thể có miền thay đổi đơn, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu, kháng thể đa trị, kháng thể có miền thay đổi kép, thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử fibronectin, adnectin, DARPin, avime, thể có ái tính, anticalin, affilin, chất mô phỏng biểu vị của protein hoặc hỗn hợp của chúng, và trong đó dược phẩm này có thể còn bao gồm chất mang dược dụng.

Thông thường, dược phẩm này sẽ ở dạng để dùng qua đường tĩnh mạch, dạng có thể hít được hoặc dạng để dùng dưới da. Theo các phương án khác, dược phẩm này có thể ở dạng đông khô.

Tốt hơn, nếu phân tử liên kết là kháng thể, tốt hơn là kháng thể đơn dòng nguyên vẹn (ví dụ, kháng thể của người, kháng thể đã được làm giống như của người hoặc kháng thể khảm) hoặc đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phương án 97: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP), trong đó kháng thể nêu trên chứa;

(a) CDRH1 của SEQ ID NO:3;

(b) CDRH2 của SEQ ID NO:9;

(c) CDRH3 của SEQ ID NO:5;

(d) CDRL1 của SEQ ID NO:6;

(e) CDRL2 của SEQ ID NO:7 và

(f) CDRL3 của SEQ ID NO:8.

Phương án 98: dược phẩm theo phương án 97 trong đó kháng thể cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 99: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa;

(a) CDRH1 của SEQ ID NO:3;

(b) CDRH2 của SEQ ID NO:10;

(c) CDRH3 của SEQ ID NO:5;

(d) CDRL1 của SEQ ID NO:6;

(e) CDRL2 của SEQ ID NO:7 và

(f) CDRL3 của SEQ ID NO:8.

Phương án 100: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa;

(a) CDRH1 của SEQ ID NO:3;

(b) CDRH2 của SEQ ID NO:13;

(c) CDRH3 của SEQ ID NO:5;

(d) CDRL1 của SEQ ID NO:6;

(e) CDRL2 của SEQ ID NO:7 và

(f) CDRL3 của SEQ ID NO:8.

Phương án 101: dược phẩm theo phương án 100 trong đó kháng thể cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 102: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể hoặc đoạn của nó mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa;

(a) CDRH1 của SEQ ID NO:106;

(b) CDRH2 của SEQ ID NO:107;

(c) CDRH3 của SEQ ID NO:108;

(d) CDRL1 của SEQ ID NO:109;

(e) CDRL2 của SEQ ID NO:110 và

(f) CDRL3 của SEQ ID NO:111.

Phương án 103: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa:

a. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 14 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 16 hoặc

b. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 25 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 16 hoặc

c. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 28 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 16 hoặc

d. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 18 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 20 hoặc

e. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 37 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 20 hoặc

f. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 40 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 20 hoặc

g. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 112 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 114.

Phương án 104: dược phẩm theo phương án 103, trong đó kháng thể nêu trên chứa miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 14 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 16 hoặc miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 18 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 20.

Phương án 105: dược phẩm theo phương án 104 trong đó kháng thể cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 106: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa:

a. miền thay đổi của chuỗi nặng có khả năng được mã hóa bởi polynucleotit phân lập có độ tương đồng ít nhất 90% (ví dụ, 95% hoặc lớn hơn như 96%, 97%, 98% hoặc 99%) với polynucleotit phân lập mã hóa SEQ ID NO: 14 hoặc 18 hoặc 25 hoặc 28 hoặc 37 hoặc 40 hoặc 112 và

b. miền thay đổi của chuỗi nhẹ có khả năng được mã hóa bởi polynucleotit phân lập có độ tương đồng ít nhất 90% (ví dụ, 95% hoặc lớn hơn như 96%, 97%, 98% hoặc 99%) với polynucleotit phân lập mã hóa SEQ ID NO: 16 hoặc 20 hoặc 114.

Phương án 107: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa:

a. chuỗi nặng của SEQ ID NO: 43 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 45 hoặc

b. chuỗi nặng của SEQ ID NO: 47 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 45 hoặc

c. chuỗi nặng của SEQ ID NO: 50 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 45 hoặc

d. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 53 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 160 hoặc

e. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 100 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 160 hoặc

f. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 158 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 160 hoặc

g. miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 116 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 118.

Phương án 108: dược phẩm theo phương án 107, trong đó kháng thể chứa chuỗi nặng của SEQ ID NO: 43 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 45 hoặc miền thay đổi của chuỗi nặng của SEQ ID NO: 158 và miền thay đổi của chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 160.

Phương án 109: dược phẩm theo phương án 108, trong đó kháng thể cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng khi liên kết với IL-18.

Phương án 110: dược phẩm chứa (ví dụ, ở dạng hoạt chất điều trị duy nhất) kháng thể mà liên kết với IL18 (ví dụ, liên kết đặc hiệu) và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó kháng thể nêu trên chứa:

a. chuỗi nặng có khả năng được mã hóa bởi polynucleotit phân lập có độ tương đồng ít nhất là 90% (ví dụ, 95% hoặc lớn hơn như 96%, 97%, 98% hoặc 99%) với polynucleotit phân lập mã hóa SEQ ID NO: 43 hoặc 47 hoặc 50 hoặc 53 hoặc 100 hoặc 116 hoặc 158 và

b. chuỗi nhẹ có khả năng được mã hóa bởi polynucleotit phân lập có độ tương đồng ít nhất là 90% (ví dụ, 95% hoặc lớn hơn như 96%, 97%, 98% hoặc 99%) với polynucleotit phân lập mã hóa SEQ ID NO: 45 hoặc 160 hoặc 118.

7. Ứng dụng lâm sàng.

Đã được thể hiện rằng sự biểu hiện IL-18 được điều biến tăng trong một số bệnh tự miễn dịch, bệnh tim mạch và bệnh viêm.

Do đó, phân tử liên kết theo sáng chế, mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18 BP, có thể được dùng trong điều trị.

Phương án 110: kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88 để dùng trong điều trị.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh các bệnh tự miễn, bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm khớp hệ thống khởi phát ở trẻ vị thành niên (SOJA), bệnh viêm khớp hệ thống vô căn ở trẻ vị thành niên (SJIA), bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tai trong tự miễn (AIED), hội chứng tăng sinh lympho bào tự miễn (ALPS), bệnh Behcet, bệnh Berger (bệnh thận IgA), bệnh mụn rộp dạng pemphigut, hội chứng Churg Strauss, bệnh viêm ruột kết, bệnh Crohn (CD), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng Sjögren (SS),

bệnh mảnh ghép chống lại mô của vật chủ (GVHD), bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh luput, bệnh xơ cứng rải rác (MS), bệnh vảy nến, sốt thấp khớp, bệnh sacoid, bệnh cứng bì, bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), bệnh ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh viêm ruột kết gây loét, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH, còn được gọi là hội chứng thực bào tế bào máu, hội chứng hoạt hóa đại thực bào), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL) và hội chứng suy giảm miễn dịch khác, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ (GCA), bệnh động mạch vành (CAD), bệnh lý mạch vành (CV), hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), suy tim xung huyết (CHF), chứng xơ vữa động mạch, chứng xơ cứng động mạch, chứng nhồi máu cơ tim (MI), hội chứng tim thận (CRS), tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra, chứng kháng insulin, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa (MetS), các bệnh phổi bao gồm bệnh phổi sacoid, cụ thể là bệnh phổi sacoid phổi chứng xơ hóa, bệnh hen, đặc biệt là bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), chứng xơ hóa nang, hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS), tổn thương phổi cấp tính (ALI), tình trạng tổn thương do máy thở gây ra (VILI), bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), bệnh Alzheimer (AD) và hiện tượng nhiễm trùng và hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân là động vật có vú sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của phân tử liên kết (ví dụ, kháng thể) hoặc dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Phương án 111: phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh sacoid phổi, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 và kết hợp chúng theo cách bất kỳ ở bệnh nhân là động vật có vú, trong đó phương pháp này

bao gồm việc cho bệnh nhân là động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của phân tử liên kết (ví dụ, kháng thể) hoặc dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18BP.

Phương án 112: Phân tử liên kết hoặc các dược phẩm theo sáng chế mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18 BP, để dùng trong việc điều trị và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là phổi bệnh sacoid, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 và kết hợp chúng theo cách bất kỳ ở bệnh nhân là động vật có vú.

Phương án 113: phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh các bệnh tự miễn, bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm khớp hệ thống khởi phát ở trẻ vị thành niên (SOJA), bệnh viêm khớp hệ thống vô căn ở trẻ vị thành niên (SJIA), Bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh tai trong tự miễn (AIED), hội chứng tăng sinh lympho bào tự miễn (ALPS), bệnh Behcet, bệnh Berger (IgA Bệnh thận), bệnh mụn rộp dạng pemphigut, hội chứng Churg Strauss, bệnh viêm ruột kết, bệnh Crohn (CD), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng Sjögren (SS), bệnh mảnh ghép chống lại mô của vật chủ (GVHD), bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh luput, bệnh xơ cứng rải rác (MS), bệnh vảy nến, sốt thấp khớp, bệnh sacoid, bệnh cứng bì, bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), bệnh ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh viêm ruột kết gây loét, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH, còn được gọi là hội chứng thực bào tế bào máu, hội chứng hoạt hóa đại thực bào), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL) và hội chứng suy giảm miễn dịch khác, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ (GCA), bệnh động mạch vành (CAD),

bệnh lý mạch vành (CV), hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), suy tim xung huyết (CHF), chứng xơ vữa động mạch, chứng xơ cứng động mạch, chứng nhồi máu cơ tim (MI), hội chứng tim thận (CRS), tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra, chứng kháng insulin, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa (MetS), các bệnh phổi bao gồm phổi bệnh sacoid, phổi chứng xơ hóa, bệnh hen, đặc biệt là bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), chứng xơ hóa nang, hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS), tổn thương phổi cấp tính (ALI), tình trạng tổn thương do máy thở gây ra (VILI), bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), bệnh Alzheimer (AD) và hiện tượng nhiễm trùng và hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân là động vật có vú với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của kháng thể hoặc dược phẩm như đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88 hoặc 96 đến 110 mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Phương án 114: phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh sacoid phổi, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 và kết hợp chúng theo cách bất kỳ ở bệnh nhân là động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân là động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của kháng thể hoặc dược phẩm như đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88 hoặc 96 đến 110 mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP).

Phương án 115: kháng thể hoặc dược phẩm như đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 88 hoặc 96 đến 110 mà liên kết với IL-18 và

không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và trong đó, phân tử liên kết này không phải là IL-18 BP, để dùng trong việc điều trị và/hoặc phòng bệnh sacoid, cụ thể là bệnh phổi sacoid, hội chứng thực bào tế bào máu (HLH), hội chứng thực bào tế bào máu di truyền (FHL), bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD), chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp toàn thân vô căn ở tuổi vị thành niên (SJIA), bệnh hen thể nặng, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh teo lưỡi bản đồ, bệnh viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA), bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2 và kết hợp chúng theo cách bất kỳ ở bệnh nhân là động vật có vú.

8. Ứng dụng chẩn đoán và kit

Một trong số các ưu của phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của nó như được bộc lộ trong bản mô tả này là ở chỗ chúng liên kết với IL-18 nhưng không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) và chúng không phải là IL-18BP. Do vậy, phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này có khả năng chỉ phát hiện IL-18 tự do, không liên kết với IL-18BP. Vì IL-18 tự do là phân tử có hoạt tính sinh học, rõ ràng là phân tử liên kết chỉ có khả năng nhận biết thực thể mà có thể cho phép biệt hóa IL-18 tự do từ IL-18 liên kết với IL-18 BP, mà vốn không có hoạt tính. Ngoài ra, vì phân tử liên kết theo sáng chế không bao gồm IL-18 BP, hoặc ở dạng phân lập hoặc dạng có trong tự nhiên, bản thân chúng không chỉ đóng vai trò làm các tác nhân điều trị bệnh mà còn là công cụ cho nhiều ứng dụng khác như dùng trong chẩn đoán hoặc trong kit chẩn đoán.

Vì vậy, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết hoặc các kháng thể đã được phân lập hoặc các đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP để dùng trong chẩn đoán bệnh hoặc để dùng trong kit chẩn đoán bệnh.

Phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với phát hiện các kháng thể trong các thử nghiệm ELISA, phân tích thấm Tây v.v. và có thể được sử dụng không chỉ để phát hiện sự có mặt của IL-18 tự do mà còn để đo lượng IL-18 tự do.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết hoặc các kháng thể đã được phân lập hoặc các đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP để dùng trong chẩn đoán bệnh hoặc để dùng trong phát hiện và/hoặc đo lượng có mặt và/hoặc lượng IL-18 tự do (tức là IL-18 không liên kết với IL-18BP) trong mẫu.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp phát hiện và/hoặc đo lượng có mặt và/hoặc lượng IL-18 tự do (tức là IL-18 không liên kết với IL-18BP) trong mẫu, trong đó mẫu này tùy ý là mẫu của người, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bao gồm các bước:

a. cho mẫu thu được từ đối tượng (ví dụ, đối tượng afflicted with bệnh viêm hoặc rối loạn) tiếp xúc với phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP;

b. đo nồng độ của IL-18 tự do;

c. một cách tùy ý, đo nồng độ của IL-18 toàn phần và IL-18 BP;

d. trong đó các bước b) và c) có thể được thực hiện đồng thời hoặc liên tiếp hoặc theo thứ tự đảo ngược (ví dụ, bước b) trước bước c) hoặc bước c) trước bước b).

Mẫu có thể là mẫu được phân tách từ cơ thể động vật có vú, tốt hơn là từ cơ thể người. Mẫu phân tách có thể là:

i. từ một vị trí có thể tiếp cận được trên cơ thể, ví dụ, màng nhầy của mũi, da, màng kết, miệng hoặc cổ họng, hậu môn, âm đạo, niệu đạo, cổ tử cung; và hoặc

ii. chứa dịch lỏng hoặc thể bán rắn (ví dụ dịch lỏng hoặc thể bán rắn của cơ thể, ví dụ chất thải, chất nôn, chất được tiết ra, chất bài tiết, dịch dạ dày và/hoặc dịch ruột, đờm dãi, máu, huyết thanh, huyết tương, nước tiểu, nước mắt, hoạt dịch, tinh dịch, dịch tiền liệt, nước bọt, dịch đồng nhất mô hoặc dịch nhầy); và hoặc

iii. chứa thể rắn (ví dụ, phân, mô, hoặc mẫu sinh thiết); và/hoặc

iv. chứa thể nuôi cấy (ví dụ, thể nuôi cấy đại thực bào);

Mẫu có thể là máu của người hoặc một phần của máu người như huyết tương.

Tốt hơn, nếu mẫu phân tách có thể được chọn từ máu nguyên chất của người, đại thực bào được lấy từ bạch cầu đơn nhân trong máu của người và đại thực bào phổi của người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất kit chẩn đoán bệnh chứa phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng (mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP) trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP) và/hoặc phức chứa IL-18 và phân tử liên kết trong đó kit này tùy ý chứa hợp chất đối chứng thứ nhất.

Hợp chất đối chứng là hợp chất biểu thị rằng kit chẩn đoán bệnh đang làm việc. Chất đối chứng có thể là dương tính hoặc âm tính và nó sẽ xác nhận rằng kết quả bất kỳ thu được có giá trị.

Hợp chất đối chứng thứ nhất có thể là IL-18 tự do và kit này tùy ý có thể bao gồm hợp chất đối chứng thứ hai mà là kháng thể 125-2H của chuột đồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dụng cụ y tế hoặc chẩn đoán bệnh chứa phân tử liên kết hoặc kháng thể phân lập hoặc đoạn của chúng (mà liên kết với IL-18 và không liên kết với phức IL-18/protein liên kết với IL-18 (IL-18 BP)) và/hoặc phức trong đó phân tử liên kết không phải là IL-18BP chứa IL-18 và phân tử liên kết này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

9. Các phương án tiêu biểu

Trình tự của các kháng thể theo sáng chế được thể hiện trong bản mô tả này, cùng với bảng tương quan trình tự sẽ được bộc lộ ở phần cuối bản mô tả này.

9.1) Nguyên liệu

IL-18 tái tổ hợp của người (được tạo ra ở *E. coli* bằng cách áp dụng phương pháp đã được bộc lộ trong tài liệu Liu *et al* (2000) Cytokine 12(10):1519-25).

IL18 tái tổ hợp của khỉ cynomogus (được tạo ra ở *E. coli* bằng cách áp dụng phương pháp đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 6,432,678)

TNFα tái tổ hợp của người (R&D #210-TA)

IL-18 tái tổ hợp của người liên kết với protein -IgG_1 Fc (hIL-18BPa-Fc, R&D Systems # 119-BP-100)

IL-18 IgG_1 kháng người của chuột nhắt (125-2H; R&D Systems # D044-3)

Kháng thể kháng lysozym của người (MOR03207 Morphosys)

Dòng tế bào KG-1 (ATCC #CCL-246)

Môi trường nuôi cấy tế bào: RPMI 1640 (Invitrogen #31870) có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò (Invitrogen #10108-157), 1% L-Glutamin (Invitrogen #25030-03), 1% penixilin/streptomyxin (Invitrogen #15140-148).

Đĩa loại 96 lỗ được xử lý để nuôi cấy mô, đáy phẳng (Costar #3596)

Thử nghiệm ELISA IFN-γ DuoSet của người (R&D #DY285)

Các đĩa vi chuẩn độ Maxisorb (Sigma #M9410)

Heparin (Sigma #H3393)

IL-12 tái tổ hợp của người (R&D Systems #219-IL-CF)

LPS (Sigma #L4516)

các ống nghiệm Falcon (Corning #430829)

Ficoll-Paque ™Plus (GE Healthcare Life Sciences #17-1440-02)

Các tế bào KG-1 được duy trì trong RPMI 1640 có bổ sung 10% FBS, 1% L-Glutamin và 1% penixilin/streptomyxin ở mật độ nằm trong khoảng $2x10^5$ đến $1x10^6$ tế bào sống/ml.

9.2) Kháng thể và đoạn của nó được chọn cho phân tích chức năng

Các kháng thể và các đoạn của chúng được tạo ra bằng cách biểu hiện thể thực khuẩn. Thư viện phagemid được sử dụng dựa trên cơ sở khái niệm HuCAL® (Knappik, A. *et al.* (2000) *J Mol Biol* 296, 57-86) và áp dụng công nghệ CysDisplayTM để hiển thị Fab trên bề mặt thể thực khuẩn (WO 01/05950). Để làm tăng ái tính và hoạt tính sinh học của các đoạn kháng thể đã chọn, vùng L-CDR3 và H-CDR2 được tối ưu hóa song song bằng cách gây đột biến cat-xet bằng cách sử dụng đột biến định hướng trinucleotit (Virnekas, B *et al.* (1994) *Nucleic Acids Res* 22, 5600-5607), trong khi các vùng khung được giữ không đổi. Các kháng thể thu được từ các vùng khung hoạt động bố mẹ khác nhau được chọn để chuyển hóa IgG và xác định các đặc tính chức năng. Các kháng thể này và đoạn của chúng được thể hiện trong Bảng 1A dưới đây.

Bảng 1A:IgG và Fab được chọn cho phân tích chức năng

	Khung
MOR08776	VL1/VH4
MOR10497	VL1/VH4
MOR10501	VL1/VH4
MOR10502	VL1/VH4
MOR8775	VL1/VH1
MOR9441	VL1/VH1
MOR9464	VL1/VH1
MOR9465	VL1/VH1
MOR9466	VL1/VH1
MOR10579	VL1/VH1
MOR10222	VL1/VH1
MOR13363	VK1/VH3
MOR13361	VK1/VH3
MOR13341	VK1/VH1
MOR13342	VK1/VH1
MOR13347	VK1/VH1

Kháng thể MOR9464, khi được bào chế thành chế phẩm ở dạng lỏng, sẽ bị mất hiệu lực sau một khoảng thời gian. Người ta giả thiết rằng phân tử này có thể trải qua một số cải biến mà gây ảnh hưởng đến hiệu lực của nó. MOR9464 được ủ ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sinh lý để thúc đẩy việc mất hiệu lực. Bằng cách kết hợp các kỹ thuật sinh lý phức tạp, bao gồm phép đo phổ khối và sắc ký lỏng cao áp pha đảo, đã phân lập được hai dạng khác nhau, chưa được biết của MOR9464.

Một số các cải biến có thể xảy ra với protein khi chúng ở trong môi trường ngoại bào, trong khi xử lý *in vitro* và trong vòng tuần hoàn *in vivo*. Dù cải biến này là gì, nó có thể gây ảnh hưởng rộng rãi đến các tính chất liên quan đến dược phẩm chứa protein. Do vậy, cần phải hiểu được mối liên quan cấu trúc-chức năng của các cải biến này. Các cải

biến ngoại bào là các cải biến mà xuất hiện sớm sau khi các protein có tác dụng điều trị bệnh hoàn thành chu trình vận chuyển, đi đến tế bào bề mặt và được giải phóng vào trong môi trường ngoại bào và được ủ ở đó trong thời gian sản sinh. Chúng cũng bao gồm cải biến xảy ra trong khi thao tác *in vitro*, như tinh chế và bào chế trong dung dịch đệm thích hợp, hoặc ngay cả trong hệ tuần hoàn *in vivo* (Zhong X. and Wright J.F., *Int J of Cell Biol.*, 2013, 1-19). Việc xử lý phân giải protein là cải biến ngoại bào đã biết rõ và thông thường nhất vì sản phẩm của nó dễ được xác định. Việc oxy hóa các gốc axit amin đơn lẻ có thể gặp khó khăn hơn khi xác định đặc điểm và có thể bao gồm gốc methionin cũng như tryptophan, xystein, histiđin và gốc tyrosin. Việc tạo ra pyroglutamat ở đầu tận cùng N cũng là cải biến ngoại bào đã được biết rõ mà nhờ đó, các gốc glutamin hoặc glutamat ở đầu tận cùng N có thể dễ dàng được vòng hóa với nhóm ngoài cùng để tạo ra axit pyroliđon carboxylic. Việc loại nhóm amit của gốc asparagin và gốc aspartat hoặc việc tạo đồng phân aspartat cũng là đã biết, nhưng không phải là cải biến xác định được rõ tính chất.

Nếu các cải biến ngoại bào xảy ra trong các vùng đặc hiệu của kháng thể, chúng có thể có ảnh hưởng lớn đến đặc tính chức năng của kháng thể, như mất hiệu lực. Nếu cải biến xảy ra trong CDR hoặc ở vị trí rất gần, nó có khả năng ảnh hưởng đến khả năng của kháng thể khi nhận biết và/hoặc liên kết đặc hiệu với kháng nguyên của nó.

Phân tích trình tự MOR9464 được thực hiện để xác định vị trí tiềm năng cho các cải biến ngoại bào. Đột biến thể hiện trong Bảng 1B đã được tạo ra.

Bảng 2B: Đột biến MOR9464/MOR10222

MOR9464_N30T
MOR9464_N30A
MOR9464_N30E
MOR9464_N30H
MOR9464_N30K
MOR9464_N30Q

MOR9464_N30G
MOR9464_N30V
MOR9464_N30Y
MOR9464_N30R
MOR9464_N30I
MOR9464_N30L
MOR9464_N30S
MOR10222_E1Q
MOR10222_E1Q_N30S
MOR10222_E1Q_N30D
MOR10222_E1Q_N30T
MOR10222_E1Q_N30S_M54Y
MOR10222_E1Q_N30S_M54N
MOR10222_E1Q_N30S_M54I (dưới đây được gọi là MOR10222_N30S_M54I)
MOR10222_E1Q_S31T
MOR10222_E1Q_S31N
MOR10222_E1Q_S31A
MOR10222_E1Q_S31T_M54Y
MOR10222_E1Q_S31T_M54N
MOR10222_E1Q_S31T_M54I
MOR10222_E1Q_S31N_M54Y
MOR10222_E1Q_S31N_M54N
MOR10222_E1Q_S31N_M54I

Asparagin 30 nằm ngay cạnh H-CDR1 của MOR9464 được coi là vị trí có thể để cải biến, cùng với serin 31 trong H-CDR1 và methionin 54 trong H-CDR2. Việc loại nhóm amit không nhờ enzym của gốc asparagin và glutamin thành aspartat và glutamat xảy ra thông qua phản ứng thủy phân và phụ thuộc vào độ pH, nhiệt độ và nồng độ ion. Nó cũng phụ thuộc vào các gốc axit amin ở phía trước gốc asparagin và glutamin, trong đó serin và threonin làm tăng tỷ lệ loại nhóm amit.

Hầu hết các thể đột biến MOR10222_S31X, có hoặc không có đột biến methionin, sẽ bị kết tụ sau khi sinh ra. Do đó, các thể đột biến này không được xác định tính chất tiếp.

9.3) Việc xác định ái tính bằng cách áp dụng phép chuẩn độ cân bằng dung dịch (SET)

Để xác định K_D bằng phép chuẩn độ cân bằng dung dịch (SET), các phân đoạn monome của các kháng thể được sử dụng (phân tích bằng SEC phân tích).

Việc xác định ái tính trong dung dịch được thực hiện cơ bản như đã được bộc lộ trong tài liệu kỹ thuật (Friguet B *et al.* (1985) *J Immunol Methods*; 77(2):305-19). Để cải thiện độ nhạy và độ chính xác của phương pháp SET, nó được chuyển từ ELISA kinh điển sang công nghệ trên cơ sở điện hóa phát quang (ECL) (Haenel C *et al.* (2005) *Anal Biochem*; (1):182-4).

Các kháng thể đặc hiệu đoạn $(Fab)_2$ kháng người của dê (Dianova) được đánh dấu bằng MSD SULFO-TAG™ NHS-Ester (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các thử nghiệm được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn độ polypropylen và dung dịch đệm thử nghiệm trên cơ sở phosphat. IL-18 chưa đánh dấu của người được pha loãng theo bậc, bắt đầu với nồng độ cao hơn ít nhất 10 lần so với K_D dự tính. Các lỗ không chứa kháng nguyên được dùng để xác định trị số B_{max}; các lỗ chứa dung dịch đệm thử nghiệm được dùng để xác định giá trị ban đầu. Sau khi bổ sung các kháng thể hoặc đoạn của chúng với một lượng cố định (ví dụ, nồng độ cuối cùng là 10pM trong thể tích cuối cùng 60µl), hỗn hợp này được ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nồng độ các kháng thể hoặc các đoạn của chúng được sử dụng là tương tự hoặc thấp hơn K_D mong muốn.

Các đĩa streptaviđin MSD được phong bế bằng dung dịch đệm phosphat chứa BSA qua đêm. Sau khi phong bế đĩa, IL-18 của người được biotinyl hóa được bổ sung vào và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, các mẫu cân bằng được

chuyển sang đĩa và ủ trong thời gian ngắn ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa, kháng thể phát hiện được đánh dấu MSD SULFO-TAG ($(Fab)_2$ kháng người của dê) được bổ sung vào đĩa MSD và ủ trong thời gian ngắn ở nhiệt độ trong phòng.

Sau khi rửa đĩa và bổ sung chất hoạt động bề mặt vào dung dịch đệm đọc T của MSD, các tín hiệu điện hóa phát quang được phát hiện bằng cách sử dụng thiết bị Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, USA).

Số liệu được đánh giá bằng phần mềm XLfit (IDBS) áp dụng mô hình điều chỉnh theo yêu cầu của khách hàng. Để xác định K_D của các phân tử Fab, mô hình điều chỉnh sau được sử dụng (theo Haenel *et al.*, 2005), cải biến theo Abraham *et al*,1996):

$$y = B_{\max} - \left(\frac{B_{\max}}{2[Fab]_t} \left([Fab]_t + x + K_D - \sqrt{([Fab]_t + x + K_D)^2 - 4x[Fab]_t} \right) \right)$$

$[Fab]_t$: được áp dụng cho toàn phần

x: được áp dụng cho nồng độ kháng nguyên hòa tan toàn phần (vị trí liên kết)

B_{max}: tín hiệu tối đa của Fab mà không có kháng nguyên

K_D: ái tính

Về nguyên tắc, cùng quy trình được áp dụng để xác định các trị số K_D đối với các kháng thể và các đoạn với các khác biệt sau: các kháng thể nguyên vẹn được bổ sung vào dung dịch pha loãng hàng loạt chứa kháng nguyên, và được cân bằng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các mẫu được xử lý như nêu trên.

Để đánh giá số liệu, tức là xác định K_D của các phân tử IgG, mô hình điều chỉnh đối với IgG sau đây được sử dụng (được cải biến theo Piehler *et al.*, 1997):

$$y = \frac{2B_{max}}{[IgG]}\left(\frac{[IgG]}{2} - \frac{\left(\frac{x+[IgG]+K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x+[IgG]+K_D)^2}{4} - x[IgG]}\right)^2}{2[IgG]}\right)$$

[IgG]: được áp dụng cho nồng độ IgG toàn phần

x: được áp dụng cho nồng độ kháng nguyên hòa tan toàn phần (vị trí liên kết)

B_{max}: tín hiệu tối đa của IgG mà không có kháng nguyên

K_D: ái tính

Ái tính của kháng thể kháng IL-18 hoặc các đoạn của chúng được xác định trong dung dịch bằng cách áp dụng điều kiện thử nghiệm nêu trên và biểu thị trong Bảng 2A (cột 2). Trong trường hợp mà IL-18 thu được từ khỉ cynomolgus (cm IL-18) cũng được thử nghiệm, K_D thu được được biểu thị trong dấu ngoặc.

9.4) Ức chế sự giải phóng IFN-γ từ PBMC của người được kích thích bằng IL-18

Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) mới được phân tách từ máu nguyên chất của người đã được heparin hóa bằng cách áp dụng các kỹ thuật chuẩn. Một cách vắn tắt, máu pha loãng chứa Heparin (15U/ml) để làm chất chống đông được phân lớp lên trên Ficoll-Paque™Plus và được ly tâm (800xg, 20 phút, 18°C). Các PBMC được gom từ mặt tiếp xúc huyết tương: Ficoll và được rửa hai lần (600xg, 10 phút, 4°C), trước khi tái tạo huyền phù trong môi trường.

PBMC được tái tạo huyền phù trong môi trường và đưa lên đĩa nuôi cấy tế bào 96 lỗ để tạo ra mật độ tế bào cuối cùng là $1,5x10^6$/ml (trong thể tích thử nghiệm cuối cùng là 200µl). Để đảm bảo rằng các kháng thể và đoạn của chúng theo sáng chế nhận biết IL-18tự nhiên, mà có thể được glycosyl hóa, các PBMC được kích thích bằng LPS và IL-12 mà gây ra IFN-γ thông qua phản ứng tự tiết ngược phụ thuộc IL-18.

Các tế bào được kích thích bằng IL-18 tái tổ hợp của người 3nM và IL-12 (1ng/ml) hoặc LPS (3µg/ml) và IL-12 (10ng/ml) sẽ gây tiết protein IL-18 nguyên thể (tất cả là nồng độ cuối cùng). Trong trường hợp IL-18 tái tổ hợp của người, nồng độ cần chọn được xác định sơ bộ là EC_{80} thích hợp trong thử nghiệm này. Trong trường hợp IL-18 nguyên thể, LPS sẽ kích thích sự sản sinh IL-18, trong khi IL-12 làm gia tăng sự biểu hiện thụ thể IL-18 (Yoshimoto T *et al.* (1998) *J Immunol*; 161(7):3400-7). Mức độ phụ thuộc IL-18 trong trong thử nghiệm này được xác định thông qua sự kết hợp của protein có tính đặc hiệu cao, IL-18 protein liên kết-IgG_1 Fc (hIL-18BPa-Fc) như là đối chứng dương tính (đường nét đứt trên các Hình 3 (A-D).

Để đánh giá hiệu lực và hiệu quả của chúng, các kháng thể và các đoạn của chúng được cân bằng sơ bộ trong thời gian 30 phút bằng IL-12 và LPS (điều kiện tự nhiên) hoặc IL-12 và IL-18 (điều kiện tái tổ hợp) trước khi đưa lên các tế bào có nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,1nM đến 300nM. Kháng thể đối chứng kháng lysozym MOR03207 được dùng làm đối chứng âm tính.

Trong mỗi nhóm điều trị, trị số trung bình ± sai số trung bình (trong đó n=3 hoặc lớn hơn) được xác định từ n=2 đến 5 lỗ.

Các tế bào được ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong thời gian 24 giờ sau khi xử lý, sau thời gian đó, dịch nổi được gom bằng cách ly tâm (1200 vòng trên phút trong thời gian 5 phút) và bảo quản ở -20°C cho phân tích tiếp theo. Lượng protein IFN-γ được đánh giá bằng cách sử dụng ELISA theo như hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tất cả các kháng thể và các đoạn của chúng ức chế việc sản sinh IFN-γ theo cách phụ thuộc liều với mức hiệu quả tương tự đạt được với nồng độ cao nhất như được quan sát thấy đối với IL-18BPa-Fc tái tổ hợp (Bảng 2A cột 5 đến 6, Bảng 2B cột 2 và Hình 3 (A đến D) trong khi hiệu quả của IL-18BPa được thể hiện bằng đường nét đứt). Kháng thể đối chứng, MOR03207 (kháng thể đối chứng kháng lysozym) không ức chế đáp ứng IL-18. Các kháng thể dòng mầm, (ví dụ, MOR10579 thu được từ MOR09441 và

MOR10222) thu được từ MOR09464 làm thay đổi khả năng trung hòa của chúng ở mức độ không đáng kể. Đột biến của MOR9464 và MOR10222, cụ thể là MOR9464_N30K và MOR10222_N30S_M54I không có khả năng trung hòa ở mức so sánh được với các kháng thể kiểu dại.

Bảng 2A: Trị số K_D của ái lực của IL-18 và trị số IC_{50} (nM) khi ức chế IL-18 tái tổ hợp của người (hr) (1nM) và khi giải phóng IFNγ do IL-18 nguyên thể gây ra

	K_D (SET, pM) Hu IL-18	KG-1 Hu IL-18	KG-1 Cyno IL-18	PBMC Hu IL-18	PBMC IL-18 nguyên thể
MOR08776	38	18	ND	50,8	5,9
MOR010497	2	0,3	0,3	5,8 ± 2,2	1,8 ± 0,6
MOR010501	1	0,3	0,2	6,3 ± 1,5	1,3 ± 0,5
MOR010502	4	0,4	0,2	6,3 ± 0,7	2,3 ± 1,1
MOR08775	65	68	22	9,2	0,7
MOR09465	6	0,3	1,8	0,6	0,89 ± 0,3
MOR09466	5	0,4	5,6	1,2	2,1 ± 0,6
MOR09441	1	0,6 ± 0,1	16,4 ± 7,1	2,5 ± 1,0	0,45 ± 0,1
MOR09464	3	0,8 ± 0,2	8,3 ± 1,6	1,3 ± 0,5	0,2 ± 0,03
MOR010579	N/A	0,8 ± 0,2	9,8 ± 5,3	1,9 ± 0,6	0,3 ± 0,02
MOR010222	N/A	0,7 ± 0,1	6,6 ± 2,0	2,3 ± 0,5	0,22 ± 0,03
IL-18BP-Fc	N/A	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1,0 ± 0,5	0,17 ± 0,02
MOR09464_ N30K	2±1 (20±10)	0,36± 0,15	4,7		0,2±0,14
MOR1022_N 30S_M54I	3±2 (30±0)	4,21± 0,14	8,12		0,05±0,03
MOR13363	10±0 (10±0)	0,49±0,9*	0,28±0,16#		0,18±0,1
MOR13361	7±3 (6±1)	0,41*	0,13#		0,5±0,01
MOR13341	3±2 (30±0)	0,13±0,08	2,8±0,26#		0,8±0,7

	K_D (SET, pM) Hu IL-18	KG-1 Hu IL-18	KG-1 Cyno IL-18	PBMC Hu IL-18	PBMC IL-18 nguyên thể
		*			
MOR13342	N/A	0,11±0,03 *	2,9#		0,5±0,4
MOR13347	N/A	0,12 ± 0,07 *	2,8±0,3#		0,5±0,4

N/A = không có; * nồng độ IL-18 của người = [0,5nM]; # nồng độ IL-18 của khỉ cyno = [0,2nM]

Bảng 2B: Trị số IC_{50} (nM) khi ức chế IL-18 tái tổ hợp của người (hr) (1nM), khi giải phóng IFNγ do IL-18 nguyên thể gây ra

Tên gọi	KG-1 Hu IL-18	PBMC IL-18 nguyên thể
MOR1022_N30S	3,3 ± 2,1	0,05 ± 0,00
MOR1022_N30S_M54Y	4,8 ± 0,3	0,09 ± 0,01
MOR1022_N30S_M54N	5,2 ± 4,4	0,03 ± 0,02
MOR1022_N30S_M54I	4,2 ± 1,4	0,05 ± 0,03*
MOR09464_N30T	0,31 ± 0,02	0,19 ± 0,09
MOR09464_N30E	0,49 ± 0,05	0,13 ± 0,05
MOR09464_N30H	0,23 ± 0,11	0,10 ± 0,05
MOR09464_N30K	0,36 ± 0,15	0,20 ± 0,14
MOR09464_N30Q	0,22 ± 0,03	0,07 ± 0,14
MOR09464_N30G	0,54 ± 0,06	0,11 ± 0,07
MOR09464_N30V	0,29 ± 0,03	0,11 ± 0,02
MOR09464_N30Y	0,23 ± 0,01	0,03 ± 0,01
MOR09464_N30R	0,47 ± 0,49	0,04 ± 0,01
MOR09464_N30I	0,32 ± 0,09	0,11 ± 0,06
MOR09464_N30L	0,23 ± 0,03	0,05 ± 0,04

(n=2; Trị số trung bình+/- SD) n=3 Trị số trung bình +/- SEM

* n = 2, Trị số trung bình +/- SD

9.5) Ức chế giải phóng IFN-γ từ các tế bào KG-1 do IL-18 kích thích

Các kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng được phân tích về khả năng ức chế của chúng đối với việc giải phóng IFN-γ từ các tế bào KG-1 do IL-18 kích thích. Khi không có mặt chất đối kháng, IL-18 làm tăng cường tối đa kích thích để giải phóng IFN-γ khi có mặt các chất đồng kích thích như TNFα và IL-12 thông qua sự điều biến tăng các thụ thể IL-18 (Nakamura S *et al.* (2000) *Leukemia*; 14(6):1052-9). Hoạt tính ức chế của các kháng thể và các đoạn được đánh giá theo mức 1nM IL-18 của người hoặc khỉ cynomolgus (trừ khi có quy định cụ thể khác), được dự đoán là EC_{80} trong hệ trên cơ sở tế bào này.

Các tế bào KG-1 được tái tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy và đưa lên đĩa nuôi cấy tế bào 96 lỗ để tạo ra mật độ tế bào cuối cùng là 0,3 $x10^6$/ml (trong thể tích thử nghiệm cuối cùng là 200µl). Các tế bào được kích thích bằng 1nM IL-18 tái tổ hợp của người hoặc khỉ cynomolgus và TNFα (nồng độ cuối cùng là 20ng/ml). Nồng độ của IL-18 tái tổ hợp đã chọn được xác định sơ bộ là EC_{80} thích hợp trong thử nghiệm này.

Để đánh giá hiệu lực và hiệu quả của các kháng thể này, các kháng thể và các đoạn của chúng được cân bằng sơ bộ trong thời gian 30 phút bằng TNFα và IL-18 (của người hoặc khỉ cynomolgus) trước khi đưa lên các tế bào với nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,1nM đến 300nM. Kháng thể đối chứng kháng lysozym MOR03207 được dùng làm đối chứng âm tính.

Từ mỗi nhóm điều trị, trị số trung bình ± sai số trung bình (vốn có sẵn) được xác định trong từ $n = 2$ đến 5 lỗ.

Các tế bào được ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong thời gian 24 giờ sau khi xử lý, sau thời gian đó, dịch nổi được gom bằng cách ly tâm (885 x g trong thời gian 5 phút) và bảo quản ở -20°C cho phân tích tiếp theo. Lượng protein IFN-γ được đánh giá bằng cách sử dụng ELISA theo như hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tất cả các kháng thể và các đoạn của chúng ức chế việc sản sinh IFN-γ theo cách phụ thuộc liều đạt được tác dụng ức chế đầy đủ ở các nồng độ cao nhất. Đối với các kháng thể trưởng thành về mặt ái lực, các trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,3nM đến 0,8nM đối với 0,8nM IL-18 của người, do đó thể hiện tỷ lệ mol kháng thể:kháng nguyên 1:1 hoặc tốt hơn. Các kháng thể có vùng khung hoạt động VH4_3b (MOR08776, MOR010501, MOR010502) thể hiện hiệu lực tương tự với cả IL-18 của người và của khỉ cynomolgus, trong khi các kháng thể có vùng khung hoạt động VH1A_3 có hiệu lực kém hơn đối với IL-18 của khỉ cynomolgus (Bảng 2, cột 3 và 4). Đối chứng kháng thể, MOR03207 không ức chế đáp ứng IL-18.

9. 6) Giải phóng INF-γ do IL-18 gây ra trong máu toàn phần của người

Thử nghiệm máu nguyên chất bao hàm cả sự có mặt và chức năng của IL-18BP nội sinh vì IL-18BP chủ yếu được tạo ra ở lá lách và có mặt trong hệ tuần hoàn với lượng từ 10 đến 20ng/ml ở các cá thể khỏe mạnh. IL-18BP liên kết với IL-18 với ái lực cao và làm trung hòa hoạt tính của nó, và do đó có thể là nguồn cho các kháng thể mà nhận biết các epitop có thể tiếp cận được của phức này.

Hoạt tính của kháng thể kháng IL-18 được đánh giá trong máu nguyên chất của người đã được heparin hóa lấy từ người tình nguyện khỏe mạnh. Tất cả các chất phản ứng được điều chế ở nồng độ cao gấp hai mươi lần nồng độ mong muốn cuối cùng bằng cách sử dụng môi trường không chứa huyết thanh. Các tế bào được kích thích bằng 7nM IL-18 tái tổ hợp của người và IL-12 (1ng/ml) hoặc LPS (10μg/ml) và IL-12 (10ng/ml) gây tiết protein IL-18 nguyên thể (tất cả là nồng độ cuối cùng). Trong trường hợp IL-18 tái tổ hợp của người, nồng độ đã chọn được xác định sơ bộ là EC_{80} thích hợp trong thử nghiệm này. Trong trường hợp IL-18 nguyên thể, LPS kích thích sự tạo ra IL-18, trong khi IL-12 làm gia tăng sự biểu hiện thụ thể IL-18 và mức độ phụ thuộc IL-18 được xác định bằng cách kết hợp protein liên kết tái tổ hợp IL-18 của người -IgG_1 Fc (hIL-18BPa-Fc) làm đối chứng dương tính.

Để đánh giá hiệu lực và hiệu quả của các kháng thể này, kháng thể kháng IL-18 và các đoạn của chúng được cân bằng sơ bộ trong thời gian 30 phút bằng các kích thích thích hợp trước khi đưa lên các tế bào với nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,1nM đến 1000nM. Kháng thể đối chứng kháng lysozym MOR03207 được dùng làm đối chứng âm tính.

Hỗn hợp kích thích (+/- kháng thể hoặc đoạn) được bổ sung vào từng lỗ của đĩa vi chuẩn độ vô khuẩn nuôi cấy mô 96 lỗ với thể tích 30µl và 170µl, sau đó máu nguyên chất được heparin hóa được bổ sung vào từng lỗ, sao cho thể tích cuối cùng trong từng lỗ là 200µl. Sau đó, các đĩa này được đưa trở lại thiết bị ủ đã được tạo ẩm (37°C). Sau 24 giờ, các đĩa này được ly tâm (885 x g, 4°C, 5 phút) và dịch nổi được loại ra và được kiểm tra về việc sản sinh hIFN-γ bằng cách sử dụng kit ELISA có bán trên thị trường. Số liệu cuối được lấy ở dạng trị số trung bình ± sai số chuẩn của trị số trung bình của 3 đến 5 người cho khỏe mạnh.

Tất cả các kháng thể và các đoạn ức chế việc sản sinh IFNγ theo cách phụ thuộc liều đối với kích thích. Việc ức chế hoàn toàn đáp ứng do IL-18 tái tổ hợp gây ra đạt được khi ở nồng độ cao nhất, trong khi hiệu quả tương tự được quan sát thấy đối với kích thích LPS/IL-12 như đối với IL-18BPa-Fc (Bảng 3; Hình 7(A-E) và 8(A-E)). MOR09441 và MOR09464 dòng mầm làm thay đổi khả năng trung hòa của chúng ở mức độ không đáng kể. Kháng thể đối chứng, MOR03207 không ức chế đáp ứng IL-18. Các kháng thể đã chọn cũng được đánh giá về khả năng ức chế của chúng đối với hoạt tính sinh học của IL-18 tái tổ hợp của khỉ cynomolgus (7nM) trong máu nguyên chất thu được từ khỉ cynomolgus. MOR09441, MOR09464, MOR09465, MOR09466 đều ức chế việc sản sinh IFN-γ theo cách phụ thuộc liều với tác dụng ức chế hoàn toàn quan sát được ở nồng độ cao nhất. Các trị số IC_{50} quan sát được lần lượt là110±36nM, 51±8nM, 55±3 nM, 179±30nM.

Bảng 3: Trị số IC_{50} (nM) khi ức chế sự giải phóng IFN-γ do IL-18- gây ra ở máu nguyên chất

Tên gọi	Máu toàn phần của người đã được kích thích bằng IL-18 tái tổ hợp của người (7nM)	Máu toàn phần của người đã được kích thích bằng LPS/IL-12
MOR010497	16,1 ± 6,6	107,9 ± 8,3
MOR010501	20,3 ± 5,6	101,3 ± 44
MOR010502	17,9 ± 5,0	110,4
MOR09465	4,2 ± 1,0	19,4 ± 7,8
MOR09466	5,6 ± 0,5	18,5 ± 1,6
MOR09441	8 ± 2,1	16,3 ± 5,4
MOR09464	3,6 ± 0,4	9,8 ± 3,2
MOR010579	5,6 ± 1,4	16,7 ± 7,0
MOR010222	4,7 ± 1,5	21,6 ± 9,9
IL-18BP-Fc	5,7 ± 2,0	12,1 ± 6,2
MOR13363	29,4	91,7±66,9
MOR13361	15,72±5,5	39,4±13,5
MOR13341	5,6±0,4	19,6±5,3
MOR13342	6,6±1,0	21,5±6,7
MOR13347	3,5	8,3
MOR1022_N30S	58,4 ± 14,4	16,9 ± 7,4
MOR1022_N30S_M54Y	34,3 ± 16,6	18,8 ± 6,5
MOR1022_N30S_M54N	46,5 ± 9,9	16,1 ± 5,1
MOR1022_N30S_M54I	47,3 ± 15,1	9,3 ± 4,4
MOR09464_N30T	12,46 ± 2,67	20,76 ± 5,74
MOR09464_N30E	12,88 ± 2,79	19,16 ± 6,67

Tên gọi	Máu toàn phần của người đã được kích thích bằng IL-18 tái tổ hợp của người (7nM)	Máu toàn phần của người đã được kích thích bằng LPS/IL-12
MOR09464_N30H	11,93 ± 2,14	22,98 ± 11,04
MOR09464_N30K	8,62 ± 2,62	17,09 ± 3,64
MOR09464_N30Q	8,10 ± 1,00	13,40 ± 2,91
MOR09464_N30G	25,14 ± 5,26	15,07 ± 2,80
MOR09464_N30V	12,68 ± 1,86	19,60 ± 4,90
MOR09464_N30Y	12,39 ± 1,59	17,85 ± 5,12
MOR09464_N30R	10,07 ± 1,32	11,03 ± 1,26
MOR09464_N30I	11,42 ± 2,37	13,15 ± 4,53
MOR09464_N30L	9,85 ± 1,64	15,46 ± 2,29
	n=3 đến 4 Trị số trung bình +/- SEM	n=3 đến 4 Trị số trung bình+/- SEM * n=2, Trị số trung bình +/- SD

Các thể đột biến của MOR9464 và MOR10222, cụ thể là MOR9464_N30K và MOR10222_N30S_M54I không có khả năng trung hòa ở mức có thể so sánh được với kháng thể kiểu dại.

9.7) Liên kết ELISA của kháng thể kháng IL-18 với phức IL-18-IL-18BP

Để xác nhận rằng các kháng thể kháng IL18 hoặc các đoạn của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này không nhận biết IL-18 liên kết với IL-18BP (phức IL-18/IL-18BP), IL-18 được ủ với IL-18BP (rhIL-18BP/Fc, R&D Systems, Cat#119) với lượng dư mol. Kháng thể kháng IL18 và các đoạn được bổ sung như được mô tả dưới đây và liên kết với phức được phát hiện. Nói chung, tín hiệu của kháng thể kháng IL-18 và các đoạn ở nồng độ cao được phát hiện thấy khi chúng liên kết với các epitop có thể tiếp cận được trên

kháng nguyên không phải là IL-18BP (tức là nhận biết phức IL-18/IL-1BP). Trong lần thiết lập thứ nhất, các kháng thể đối chứng và kháng thể kháng IL18 và các đoạn được pha loãng bằng cách sử dụng PBST/0,5%BSA và bổ sung vào phức IL-18/IL18-BP được biotinyl hóa (ủ trong các đĩa polypropylen trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và lắc nhẹ). Các kháng thể đối chứng gồm MOR03207(kháng lysozym) là kháng thể đối chứng âm tính, MOR08741 cũng như 125-2H của chuột nhắt, một IgG của chuột nhắt kháng IL-18 của người, là kháng thể đối chứng dương tính (chúng nhận biết cả IL-18/ phức IL-18BP) (Argiriadi MA *et al.* (2009) *J Biol Chem*; 284(36):24478-89). Toàn bộ phức bị bắt giữ thông qua các gốc biotin trên đĩa NeutrAvidin, mà được phong bế qua đêm bằng 1x ChemiBlocker-PBS.

Đĩa được rửa 5x bằng PBST và ủ trong thời gian 1 giờ với 20 µl/lỗ kháng thể phát hiện là IgG kháng người của dê kháng Fab-AP, đoạn F(ab)2 đặc hiệu (Jackson Immuno Research, 109-055-097, lot: 69655) hoặc IgG kháng chuột nhắt (toàn bộ phân tử)-AP (SIGMA, #A4312) mà đều được pha loãng với tỷ lệ 1:5000 trong BSA 0,5%/Tween20 0,05%/1x PBS. Các đĩa được rửa 5x bằng TBST, 20µl dung dịch AttoPhos (Roche) (theo tỷ lệ 1:5 đã được pha loãng trong ddH2O) được bổ sung vào và huỳnh quang được đo bằng thiết bị đọc Tecan Reader.

Đối với kháng thể kháng IL-18 MOR8775 và MOR8776 mà không liên kết với phức IL-18/IL-18BP, tín hiệu liên kết bị làm giảm đáng kể hoặc không có tín hiệu nào được quan sát thấy (Hình 9(A)). Để so sánh, một tín hiệu mạnh được quan sát thấy khi có mặt 125-2H của chuột nhắt cho thấy kháng thể đối chứng có khả năng liên kết với epitop mà đã được báo cáo là khác biệt với khả năng của IL-18BP. Tương tự, tín hiệu phụ thuộc liều được quan sát thấy khi có mặt kháng thể đối chứng MOR08741.

Trong lần thiết lập thứ hai, thử nghiệm được thực hiện theo cách tương tự, ngoại trừ là sử dụng IL-18 của người không biotinyl hóa. Phức IL-18/IL-18BP bị bắt giữ trên đĩa Maxisorp thông qua đuôi Fc của rrhIL-18BP/Fc bằng cách sử dụng IgG kháng người

của dê (đoạn đặc hiệu Fc gama, Jackson ImmunoResearch #109-005-098). Tín hiệu phụ thuộc nồng độ được quan sát thấy đối với các đối chứng MOR08741, lại càng làm nổi bật khả năng của kháng thể này là nhận biết phức IL-18/IL-18BP. Để so sánh, không quan sát thấy tín hiệu đối với MOR09441, MOR09464, MOR09465, MOR09466, xác nhận rằng chúng không liên kết với phức IL-18/IL-18BP.

9.8) Xác định đặc tính epitop của kháng thể kháng IL18 và các đoạn qua thông ELISA

Để xác định đặc tính epitop, hai lần thiết lập được sử dụng. Đối với lần thiết lập thứ nhất, đoạn kháng thể (Fab A) được chuẩn độ và ủ với IL-18 của người được biotinyl hóa. Fab A được thử với nồng độ cố định của kháng thể B (IgG B). Để làm đối chứng dương tính, chính Fab A được phân tích ở dạng IgG format. Các đĩa NeutrAvidin (Thermo Scientific Cat#15402) được phong bế bằng Chemiblocker (được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 bằng PBS) và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng (hoặc qua đêm ở 4°C). Ngày tiếp theo, các đĩa được rửa 2x bằng PBST và các Fab được chuẩn độ từ 500nM đến 2nM trong dung dịch đệm PBS chứa nồng độ cuối cùng là 10nM của IL-18 của người được biotinyl hóa. Phức của các đoạn kháng thể và IL-18 được biotinyl hóa được bổ sung vào các đĩa NeutrAvidin và ủ trong thời gian 1 giờ. Sau khi rửa 3x bằng PBST, IgG B được bổ sung ở 20nM vào lỗ tương ứng của các đĩa NeutrAvidin. Sau khi ủ trong thời gian 20 phút, và rửa 3x PBST, dò các kháng thể kháng Fc-AP – IgG kháng người của dê, chuỗi đặc hiệu Fc gama (Jackson Immuno Research, 109-055-098) và IgG kháng chuột nhắt (phân tử nguyên vẹn)-AP (SIGMA, #A4312, Lot: 067K4863) được bổ sung vào mà đã được pha loãng 1:5000 trong BSA 0,5%/Tween20 0,05%/1x PBS.

Các đĩa được rửa 5x bằng PBST, 20µl dung dịch AttoPhos (đã được pha loãng theo tỷ lệ 1:5 trong ddH2O) được bổ sung vào và các đĩa được đo ở đầu đọc Tecan Reader. Phát xạ huỳnh quang ở 535nm được ghi nhận cho kích thích ở 430nm.

Nói chung, chỉ có thể thu được tín hiệu khi IgG B có thể liên kết với các epitop có thể tiếp cận được trên kháng nguyên mà khác với Fab A được thử (tức là kháng thể liên

kết với epitop khác). Trái lại, đối với các kháng thể có các epitop trùng lặp một phần hoặc giống hệt, tín hiệu liên kết bị làm giảm đáng kể so với đối chứng.

Lần thiết lập ELISA thứ hai được thực hiện trên các đĩa Maxisorp. Fab A được phủ với các nồng độ khác nhau trong PBS và ủ qua đêm ở 4°C. Ngày tiếp theo, các đĩa được rửa 3x bằng PBST và phong bế trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng bằng 5% MPBST (100µl/lỗ). Sau bước rửa 3x PBST, IL-18 của người được bổ sung ở nồng độ cố định trong thời gian 1 giờ. Các đĩa được rửa 3x bằng PBST và đoạn kháng thể được biotinyl hóa (Fab B biotinyl hóa) được chuẩn độ (nồng độ tối đa là 5µg/ml, 10µg/ml hoặc 20µg/ml). Để hình thành phức của Fab A với IL-18 và Fab B được biotinyl hóa, các đĩa được ủ trong thời gian 1 giờ, tiếp theo rửa ba lần bằng PBST và kháng thể phát hiện ZyMax Streptavidin-Alkaline Phosphatase (Zymed, Cat. No. 43-8322, lô 51102099) được pha loãng 1:2.000 trong PBST và 20µl/lỗ được bổ sung vào đĩa ELISA. Các đĩa được rửa 5x bằng TBST, 20µl dung dịch AttoPhos (Roche) (đã được pha loãng theo tỷ lệ 1:5 trong ddH2O) được bổ sung vào và các đĩa được đo ở thiết bị đọc Tecan Reader.

Trong trường hợp này, như đối với lần thiết lập thứ nhất, chỉ có thể thu được các tín hiệu khi Fab B được biotinyl hóa có thể liên kết với các epitop có thể tiếp cận được trên kháng nguyên mà khác với Fab A được thử (tức là kháng thể liên kết với epitop khác).

Như được thể hiện trên Hình 10A, các kháng thể MOR8775 cạnh tranh với kháng thể 125-2H của chuột đồng (phần ô màu đen) trong khi MOR8776 không cạnh tranh với 125-2H để liên kết với IL-18 (phần ô không màu). Cả hai kháng thể cạnh tranh với IL-18BP-Fc khi liên kết với IL-18 (phần ô màu đen). Cả MOR8775 lẫn MOR8776 không đều cạnh tranh với kháng thể ABT325 (loạt đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 09/780,035 và 10/988,360). Tùy theo các thiết lập thử nghiệm, MOR8775 và MOR8776 cạnh tranh với nhau (phần ô kẻ)

Trong lần thiết lập thứ hai của thử nghiệm, các kháng thể MOR9464, MOR9464_N30K, MOR10222_N30S_M54I và MOR13341 được thử về khả năng liên kết với IL-18 khi có mặt của kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể này, IL-18BP-Fc, ABT325 và kháng thể 125-2H của chuột đồng bằng cách sử dụng dụng cụ Proteon XPR36, thiết bị cảm biến sinh học không đánh dấu thời gian thực trên cơ sở cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Trước phân tích này, tính nguyên vẹn của các protein được xác nhận, và nồng độ được đánh giá bằng LC-MS.

Tất cả các kháng thể và IL18BP-Fc đã được cố định trên các điểm tương tác của thiết bị chip cảm biến GLC bằng cách kết hợp amin tiêu chuẩn. Trong bước thứ nhất, IL18 được tiêm ở dạng chất phân tích 1 và trong bước thứ hai, kháng thể kháng IL18hoặc IL18BPa-Fc được nạp vào ở dạng chất phân tích 2.

Phối tử đã được cố định được điều chế ở nồng độ 20µg/ml (kháng thể) hoặc 10µg/ml (IL18BP-Fc) trong dung dịch đệm axetat 10mM, độ pH=4,0. Các chất phân tích được pha loãng trong dung dịch đệm PBS (TEKNOVA) chứa 0,005% Tween 20, cùng dung dịch đệm này được dùng làm dung dịch đệm chạy cho dụng cụ. Chất phân tích 1 (25nM IL18) được tiêm với lưu tốc 50µl/phút trong thời gian 180 giây với thời gian phân ly là 60 giây. Chất phân tích 2 (25nM IL18BPa-Fc hoặc kháng thể kháng IL18) được nạp vào với lưu tốc 50µl/phút trong 180 giây với thời gian phân ly là 180 giây. Thực hiện tái tạo bằng 10mM Glyxin, độ pH=1,5 với lưu tốc 100µl/phút trong 20 giây. Hai nhóm thử nghiệm độc lập được thực hiện. Đánh giá số liệu trên cơ sở liệu tín hiệu cảm biến có tăng lên khi tiêm chất phân tích 2 so với tín hiệu cảm biến của chất phân tích 1. Nếu tín hiệu tăng, kết luận rằng phối tử đã được cố định và chất phân tích 2 tiêm vào đã nhận biết các epitop khác nhau. Nếu tín hiệu không gia tăng, kết luận rằng hai thành phần này có cùng các epitop hoặc các epitop giống nhau một phần.

Như được thể hiện trên Hình 10B, các kháng thể MOR9464, MOR9464_N30K, MOR10222_N30S_M54I và MOR13341 cạnh tranh với nhau (phần ô màu đen), với IL-

18BP-Fc và với kháng thể 125-2H của chuột đồng. Không kháng thể nào trong các kháng thể này cạnh tranh với ABT325 (phần ô màu trắng).

Các kháng thể như MOR9464_N30K và MOR10222_N30S_M54I mà cạnh tranh kép với IL-18BP-Fc với kháng thể 125-2H của chuột đồng dường như có lợi điểm là không chỉ liên kết với IL-18 tự do, không liên kết với chất ức chế IL-18BP-Fc tự nhiên, mà còn dường như có tiềm năng ngăn ngừa liên kết của IL-18 với IL-18Rα/β. Như đã được bộc lộ trong Wu *et al.* (Wu C. *et al.*, *J. Immunol.* 2003, 170: 5571-5577), IL-18Rβ có vẻ không liên kết vớimột mình IL-18, nhưng tạo thành phức thụ thể ái lực cao có chức năng với IL-18Rα mà có khả năng dẫn truyền tín hiệu để đáp lại IL-18. Số liệu sinh hóa kết hợp với việc lập bản đồ biểu vị 125-2H trên IL-18 cho thấy rằng đầu các axit amin ở tận cùng C 17 của IL-18 của người là quan trọng đối với việc dẫn truyền tín hiệu thông qua thụ thể đime khác loại. Do vậy, các kháng thể có khả năng liên kết bên trong epitop 125-2H và cạnh tranh đều với IL-18 BP khi liên kết với IL-18 dường như có tiềm năng ngăn ngừa hoạt hóa chu trình phụ thuộc IL-18 không chỉ thông qua việc phong bế liên kết với IL-18Rα mà còn thông qua việc phong bế liên kết của IL-18 với phức IL-18Rα/β. Như đã nêu rõ ở phần 9.11, kháng thể MOR9464_N30K liên kết với, trong số nhiều axit amin khác, các axit amin Glu177 và Leu180 bên trong chuỗi gồm 17 axit amin đã được bộc lộ trong tài liệu Wu và các đồng tác giả.

9.9) Lập bản đồ biểu vị IL-18 việc bằng cách dựng mô hình

IL-18 của người có nguồn gốc từ SwissProt entry Q14116 được sử dụng để tìm kiếm thông tin cấu trúc trong PDB (Berman H.M *et al* (2000) *Nucl Acids Res*; 28:235-242). Ba cấu trúc được phát hiện thấy với mã là 1J0S (Kato Z *et al* (2003) *Nat Struct Biol*; 10:966), 2VXT (Argiriadi MA *et al* (2009) *J Biol Chem*; 284:24478) và 3F62 (Krumm B *et al* (2008) *Proc Natl Acad Sci* USA; 105:20711). 1J0S là cấu trúc NMR của IL-18 của người. 2VXT là cấu trúc tinh thể của IL-18 của người được xử thành phức với đoạn kháng thể 125-2H của chuột nhắt ở 1,49 Å mức phân giải và 3F62 là cấu trúc tinh

thể của IL-18 của người được xử lý thành phức với protein liên kết IL-18 của virut đậu mùa ở độ phân giải 2,0Å.

Ba vị trí liên kết trên IL-18 đã được xác định bằng phân tích đột biến. Hai trong số đó, vị trí 1 và 2, là quan trọng đối với liên kết với IL-18Rα và vị trí ba 3, là quan trọng đối với liên kết với IL-18Rβ (Kato Z. *et al.* (2003) *Nat.Struct.Biol*, 10:966). Vị trí 2 cũng là quan trọng đối với liên kết với IL-18BP.

Phức cấu tạo giữa IL-1β và IL-1R1 cũng đã có sẵn (1ITB, Vigers G.P *et al* (1997) *Nature*, 386:190). Cấu trúc của phức giữa IL-1β và IL-1R1 cho thấy rằng IL-1β có hai vị trí liên kết đối với thụ thể, vị tró 1 và 2 (Hình 11(A)). Vì không có cấu trúc là có sẵn cho phức giữa IL-18 và IL-18Rα, cấu trúc tinh thể của IL-1β trong phức với IL-1R1 được dùng làm khuôn để dựng mô hình protein (mã PDB là 1ITB). Mô hình của IL-18Rα được xây dựng bằng cách sử dụng cấu trúc của IL-1R1 làm khuôn. Cấu trúc tinh thể của IL-18 (mã pdb là 2VXT, Argiriadi M.A *et al* (2009) *J.Biol.Chem*. 284:24478) và cấu trúc được dựng mô hình của IL-18Rα được xếp chồng cấu trúc lên phức IL-1β/IL-1R1 và mô hình IL-18/IL-18Rα thu được bằng cách đó được tinh chế để thu được mô hình cấu trúc cuối cùng (Hình 11(B)). MOE v2009.1 (Chemical Computing Group Inc.) là phần mềm được sử dụng để xây dựng mô hình của phức giữa IL-18 và IL-18Rα. Bản Homology Model được sử dụng để xây dựng mô hình của IL-18Rα, bằng cách chọn lọc trường lực AMBER99 và các thông số bản ngầm định. Dải tối thiểu hóa năng lượng trong MOE được sử dụng để tinh chế của phức IL-18/IL-18Rα cuối cùng.

Cấu trúc tổng quát của IL-18 của người tương tự đối với cấu trúc IL-1β. Cụ thể, RMSD (độ lệch căn quân phương) giữa các nguyên tử IL-18 và IL-1 β Cα trong các thành phần cấu trúc bậc hai cho thấy rằng chúng là các protein liên quan thuộc cùng nhóm cấu trúc (Kato Z. *et al.* (2003) *Nat.Struct.Biol*, 10:966). Phép so sánh giữa cấu trúc của IL-1β và IL-18 cho thấy rằng vị trí 1 và 2 trong IL-18 tương ứng với vị trí 1 và 2 trong IL-1β.T Hình 11(B), vị trí 1 và 2 được thể hiện trên mô hình của phức giữa IL-18 và IL-18Rα, vị

trí 3 cũng được thể hiện. Vị trí 3 được thông báo là vị trí tương tác đối với IL-18Rβ (Kato Z. *et al.* (2003) *Nat.Struct.Biol*, 10:966).

Vị trí liên kết IL-18 đối với IL-18BP đã được xác định được bằng đột biến alanin và bằng X-ray cấu trúc tinh thể của IL-18BP của virut đậu mùa trong phức với IL-18 (Krumm *et al* (2008) *Proc Natl Acad Sci* USA; 105(52):20711-20715). Vị trí liên kết giả định này tương ứng với một vùng trên IL-18 mà đã được xác định là vị trí 2, một trong hai nhóm tương tác của IL-18 với IL-18Rα.

9.10) Lập bản đồ biểu vị IL-18 bằng phép đo phổ khối trao đổi hyđro/đơteri (H/DxMS)

Phép đo phổ khối trao đổi Hyđro/Đơteri được sử dụng để thăm dò IL-18 của người về thông tin liên quan đến epitop này đối với MOR9464. Việc lập bản đồ H/DxMS dựa vào sự khác biệt trọng lượng giữa nguyên tử hyđro "bình thường" và đơteri của biểu vị "chuỗi nặng" mà còn chứa neutron, ngoài proton đơn có mặt trong nhân hyđro bình thường.

Khi chuyển từ nước sang hệ dung môi trên cơ sở đơteri (nước nặng), protein sẽ trải qua hiện tượng tăng khối lượng vì hyđro của amit trên khung protein được thế dần dần bằng đơterin (biểu vị nặng hơn của hyđro). Khả năng xảy ra hiện tượng trao đổi hyđro/đơteri được quyết định chủ yếu bởi cấu trúc protein và mức độ tiếp cận dung môi. Công nghệ H/DxMS được dùng để đo mức trao đổi hyđro/đơteri tương đối, và hệ quả là cả cấu trúc protein và mức độ tiếp cận dung môi.

Khi đối tác protein liên kết liên kết với kháng thể (ví dụ tương tác kháng nguyên/kháng thể), có thể quan sát các thay đổi về tỷ lệ trao đổi mà có thể quan sát được khi thử nghiệm. Các vùng bề mặt mà loại trừ dung môi khi tạo phức sẽ trao đổi chậm hơn. Vùng loại trừ dung môi là hữu dụng để loại trừ vị trí của vị trí liên kết. Trong trường hợp tương tác kháng nguyên-kháng thể, các thay đổi về tốc độ đơteri trao đổi có thể nhấn mạnh vị trí của epitop, mà còn gây ra các rối loạn khác mà tạo ra từ liên kết của kháng

thể với kháng nguyên. Ví dụ, việc làm giảm lượng đơteri hấp thu trong kháng nguyên tại một thời điểm trao đổi nhất định sau khi kháng thể liên kết có thể thể hiện mức bảo vệ tăng do liên kết trực tiếp của kháng thể với vùng này hoặc làm ảnh hưởng gián tiếp đến cấu trúc (thay đổi dị lập thể) do kháng thể liên kết. Hai tác dụng này có thể không dễ phân biệt, mặc dù tác dụng mạnh nhất quan sát thấy là thuộc tính bảo vệ trực tiếp khỏi kháng thể.

Vị trí kết hợp đơterin giảm sau khi kháng thể liên kết có thể được loại trừ bằng cách phân cắt protein đích sau khi trao đổi hyđro/đơteri (ví dụ, bằng enzym thích hợp như pepsin) và sau đó là phép đo phổ khối để xác định khối lượng của đoạn tương ứng.

Các thử nghiệm đối chứng lặp ba được thực hiện đối với 316 pmol kháng nguyên IL-18 tại thời điểm trao đổi đơteri 3 phút và 25 phút bằng cách pha loãng dung dịch gốc chứa IL-18 bằng dung dịch đệm PBS đã được đơteri hóa 95% đến nồng độ 83,6% D. Đơteri trao đổi được tôi bằng cách dập tắt bằng dung dịch đệm (6M ure và 1M TCEP). Sau khi dập tắt, lọ được phân tích bằng cách phân cắt pepsin trực tuyến/phân tích LC-MS theo hàng. Việc phân cắt pepsin theo hàng được thực hiện bằng cách sử dụng pepsin đã được cố định là Poroszym do Life Science cung cấp mà đã được nạp vào cột 2,0mm x 20mm, và phép phân tách bằng LC được thực hiện trên cột Thermo C18 BioBasic (1,0mm x 50mm) với lưu tốc 100µl/phút bằng cách sử dụng građien nhanh so với tất cả các peptit rửa giải trong thời gian ngắn hơn 20 phút. Pha động là pha động pha đảo tiêu chuẩn: dung dịch nước axit formic 0,1% và dung dịch axit formic 0,1% trong axetonitril. Trong các thử nghiệm này, hyđro của khung amit mà bộc lộ trên bề mặt của IL-18 sẽ kết hợp với đơterin.

Tiếp theo, các thử nghiệm gắn nhãn được thực hiện lặp lại ba lần. Trước hết, kháng thể MOR9464 được cố định trên hạt Protein G agaroza (Thermo 22851) bằng cách áp dụng các kỹ thuật chuẩn. Kháng thể hạt được ly tâm để loại bỏ dung dịch PBS. Tiếp đó, 200µl PBS nguội (độ pH=7,4) và 6µl (316 pmol) IL-18 được bổ sung vào kháng thể

MOR9464 cố định và ủ trong thời gian 15 phút ở 4°C. Sau khi ủ, phức được ly tâm và rửa bằng 200µl PBS và được ly tâm lại. Đối với đơteri trao đổi, 200µl dung dịch đệm 83,6% đơteri trong PBS được bổ sung vào phức kháng nguyên-kháng thể để ủ ở 4°C trong thời gian 3 phút hoặc 25 phút. Sau đó, dung dịch đệm đơteri được loại bỏ, và ngay lập tức, 125µl dung dịch đệm dập tắt (như nêu trên) được bổ sung vào. Sau khi dập tắt phản ứng, lưu lượng chảy được chuyển vào lọ sắc ký lỏng cao áp được làm lạnh sơ bộ và phân tích bằng cách sử dụng phân tích phân cắt pepsin /LC-MS theo hàng giống hệt như trong thử nghiệm đối chứng. Các amit khung có mặt ở mặt tiếp xúc kháng nguyên-kháng thể sẽ kết hợp với ít đơterin hơn tại thời điểm trao đổi nhất định so với thử nghiệm đối chứng. Bằng cách so sánh kiểu hình H/Dx của thử nghiệm đánh dấu và thử nghiệm đối chứng, epitop này được bộc lộ giống như một vùng của kháng nguyên mà được bảo vệ không bị trao đổi ion trong các thử nghiệm đánh dấu.

Kết quả của phân tích này, khi được thực hiện bằng MOR9464, cho thấy ba vùng đáng kể nhất được bảo vệ trên IL-18. Các vùng này (bằng cách nêu trong SEQ ID NO:1) chứa các axit amin từ axit amin 87 đến 99, từ axit amin 119 đến 137 và từ axit amin 138 đến 160. Các vùng này đã thể hiện là chứa các axit amin mà liên quan đến liên kết của IL-18BP (Hình 12).

9.11) Xác định tính chất cấu trúc tia X của IL-18/đoạn kháng thể

Việc xác định epitop tổng quát được đề xuất bằng cách xây dựng mô hình và xác nhận H/DxMS rằng các kháng thể và các đoạn của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này nhận biết các vùng trên IL-18 mà cũng được nhận biết bằng IL-18BP (Hình 12). Để xác định các axit amin liên quan trên IL-18 ở các vùng này, thực hiện xác định cấu trúc tia X- của phức IL-18/kháng thể.

Để chuẩn bị đoạn kháng thể, 13mg MOR9464_N30K ở nồng độ 18mg/ml trong 10mM histiđin ở độ pH=5,0, được phân cắt bằng papain 1/300 (trọng lượng) trong Tris-HCl 100mM ở độ pH 7,0, DTT 10mM trong 200 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng

được dừng bằng 50μM chất ức chế papain E64. Sau đó, đoạn Fab được tinh chế qua cột protein A được cân bằng với dung dịch đệm natri phosphat 20mM ở độ pH 7,0.

Tinh chế phức Fab với IL-18: Một lượng dư gấp 1,33 lần của IL-18 của người (1,6mg trong PBS) được bổ sung vào 3,2mg đoạn kháng thể MOR9464_N30K (được thu hồi từ lưu lượng chảy qua Protein A). Phức IL-18 với đoạn kháng thể MOR9464_N30K được làm đặc bằng cách siêu lọc, nạp lên sắc ký loại trừ cỡ SPX-75 và rửa giải đẳng dòng trong Tris-HCl 10mM ở độ pH 7,4, NaCl 25mM.

Kết tinh: phức IL-18/ đoạn kháng thể MOR9464_N30K được làm đặc bằng cách siêu lọc đến 11,8mg/ml và thực hiện phép sàng lọc kết tinh bằng cách khuếch tán hơi thành giọt đọng tròn đĩa loại 96 lỗ. Các thử nghiệm được thiết lập với hệ máy móc Phoenix và bảo quản trong thiết bị chứa RockImager ở 19°C. Hai dạng tinh thể (dạng A và dạng B) được xác định và đặc trưng bởi:

1) Dạng tinh thể A phát triển từ Lithi sulfat 0,1M, ADA 0,1M độ pH 6,5, PEG 4.00012%. (Chất bảo vệ đông lạnh là hỗn hợp 1:1 chứa dung dịch nguồn với PEG 4.000 20%, glyxerol 30%)

2) Dạng tinh thể B phát triển từ 2-metyl-2,4-pentanđiol (MPD) 59,5%, glyxerol 15%, HEPES 85mM độ pH 7,5. (Không cần chất bảo vệ đông lạnh).

Số liệu tia X được thu gom tại nguồn Swiss Light, đường chùm X10SA, với thiết bị dò Pilatus pixel. Tất cả các hình ảnh nhiễu được xử lý bằng XDS (phiên bản 6 tháng 12 năm 2010), như được áp dụng trong APRV.

Đối với dạng tinh thể A, 720 hình ảnh mà mỗi bức có độ dao động 0,25° được ghi nhận tại khoảng cách từ tinh thể đến thiết bị dò là 460mm, bằng cách sử dụng nguồn bức xạ tia X có bước sóng 0,99999Å.

Đối với dạng tinh thể B, 720 hình ảnh mà mỗi bức có độ dao động 0,25° được ghi nhận tại khoảng cách từ tinh thể đến thiết bị dò là 430mm, bằng cách sử dụng nguồn bức xạ tia X có bước sóng 0,99984Å.

Cấu trúc của dạng tinh thể A được xác định bằng cách thay thế phân tử sử dụng chương trình Phar, bằng cách sử dụng đầu vào PDB là 3GBM.pdb và 2VXT.pdb lần lượt làm mô hình ban đầu cho đoạn kháng thể MOR9464_N30K và phân tử IL-18. Miền biến đổi và miền ổn định thứ nhất của đoạn kháng thể 3GBM.pdb được dùng làm mô hình tra cứu độc lập. Dung dịch trong suốt chứa một phức IL-18/ đoạn kháng thể MOR9464_N30K trên đơn vị bất đối xứng được tạo ra dễ dàng. Cấu trúc của dạng tinh thể B được xác định cũng theo cách đó, nhưng bằng cách sử dụng mô hình tinh luyện thu được từ dạng tinh thể A thay cho các đầu vào PDB.

Tinh luyện cấu trúc: cấu trúc được tinh luyện bằng nhiều chu kỳ theo dõi bản đồ mật độ electron và tái xây dựng mô hình trong Coot 0.6.2, tiếp theo là tinh luyện tự động bằng cách sử dụng BUSTER tự động (1.11.2/ buster 2.11.2). Việc tiếp xúc giữa các phân tử được xác định bằng NCONT và bề mặt che phủ được phân tích bằng AREAIMOL, cả hai đều thuộc gói chương trình CCP4 (phiên bản 6.1.2). Việc thu thập dữ liệu tia X và thống kê tinh luyện được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Thu thập dữ liệu tia X và thống kê tinh luyện

	Tinh thể dạng A	Tinh thể dạng B
THU THẬP DỮ LIỆU		
Nhóm không gian	$P2_1$	C2
Các kích thước của tế bào		
a, *b*, *c* (Å)	43,46, 85,86, 85,77	213,72, 41,81, 71,37
α, β, γ (°)	90,00, 94,29, 90,00	90,00, 100,13, 90,00

Độ phân giải (Å)	2,80 (2,87-2,80)*	2,70 (2,77-2,70)*
$R_{\text{đối xứng}}$ hoặc $R_{\text{hợp nhất}}$	0,10 (0,454)	0,074 (0,487)
$I / \sigma I$	13,0 (3,2)	12,0 (2,8)
Mức độ hoàn thành (%)	98,7 (98,2)	98,8 (98,6)
Mức độ thừa	3,4 (3,5)	3,3 (3,4)
Tinh chế		
Độ phân giải (Å)	85,53-2,80	54,19-2,70
Số phản xạ	15,406	17,335
$R_{\text{làm việc}}$ / $R_{\text{tự do}}$	0,175/ 0,257	0,192 / 0,254
Số lượng nguyên tử		
Protein	4,447	4,445
thành phần dung dịch đệm	10 (2 ion sulfat)	6 (1 glyxerol)
Nước	89	62
Các yếu tố B (Å^2)		
Chuỗi nhẹ Ab (L)	54,3 (V_L: 34,6; V_C: 76,5)	50,3
Chuỗi nặng Ab (H)	37,0	51,4
hIL-18 (I)	35,3	64,7
Nước	30,4	51,6
Dao động R.m.s.		
Chiều dài/góc của liên kết (Å) / (°)	0,010 / 1,31	0,010 / 1,28

Mặt cắt tổng quát của cấu trúc của phức IL-18/ đoạn MOR9464_N30K được thể hiện trên Hình 13. Khi tạo thành phức, 36 axit amin trên IL-18 có độ nhạy với dung môi giảm được xác định tại giao diện liên kết của IL-18 với đoạn kháng thể. Các gốc này là Leu41, Glu42, Met87, Tyr88, Lys89, Asp90, Ser91, Gln92, Pro93, Arg94, Gly95, Met96,

Ala97, Phe138, Gln139, Arg140, Ser141, Val142, Pro143, Gly144, His145, Asp146, Asn147, Met149, Gln150, Glu152, Ser153, Ser154, Glu157, Gly158, Phe160, Glu177, Asp178, Glu179, Leu180 và Gly181.

Việc xác định tính chất của phần tiếp xúc thích hợp ở trong mặt tiếp xúc của phức này đã xác định rằng Arg140 và Glu152 là các axit amin mà mà có vẻ là đóng góp đáng kể vào sự tạo thành phức cụ thể này. Cả hai gốc được định vị ở giữa giao diện liên kết, và tham gia vào nhiều tiếp xúc liên phân tử (lần lượt 21 và 18, bằng cách sử dụng khoảng cách điểm cắt là 4,0Å). Arg140 tương tác với cả hai gốc L-CDR3 (Tyr94L) và H-CDR3 (Tyr101H, His102H). Glu152 tạo ra tương cầu muối (bị che phủ) mạnh với L-CDR2 Arg51L và nhận liên kết H từ L-CDR3 Tyr94L. Tất cả các gốc trong các chuỗi của kháng thể được đánh số lần lượt, chữ cái L hoặc H ở sau số gốc biểu thị gốc này lần lượt ở trong chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng.

Cấu trúc ba chiều của phức IL-18/ đoạn kháng thể MOR9464_N30K cho phép một số thử nghiệm tiếp theo về hoạt tính phản ứng chéo khác nhau giữa IL-18 của người và IL-18 của khỉ cynomolgus. MOR9464_N30K đối với IL-18 của khỉ cynomolgus yếu hơn 10 lần (20pM) so với mức 2pM đối với IL-18 của người (Bảng 2). IL-18 của khỉ cynomolgus khác với IL-18 của người ở 6 vị trí (người so với khỉ cynomolgus): V47I; S86N; T99A; K115R; F170Y và E177K (Hình 14(A). Trong các vị trí này, chỉ có axit glutamic 177 (Glu177; E177) nằm tại mặt tiếp xúc phức IL-18/đoạn kháng thể (Hình 14(B)). Do đó, có thể tranh cãi rằng K177 trong trình tự của IL-18 của khỉ cynomolgus sẽ làm giảm 10 lần ái tính đối với MOR9464_N30K như nêu trong Bảng 2A cột 1, trong đó K_D (SET, pM) đối với MOR9464_N30K đối với IL-18 của người là 2±1 pM trong khi đối với IL-18 của khỉ cynomolgus là 20±10pM.

Để xác định xem phần nào của IL-18Rα mà đoạn kháng thể MOR9464_N30K cạnh tranh với, thực hiện xếp chồng phức IL-18/đoạn kháng thể MOR9464_N30K lên phức IL-18/IL-18Rα. Một cách vắn tắt, cấu trúc của IL-18 trong phức IL-18/IL-18Rα và

IL-18 trong phức IL-18/MOR9464_N30K được xếp chồng lên nhau bằng cách sử dụng lệnh duỗi thẳng trong PyMol (hệ PyMol Molecular Graphic, phiên bản 1.2r3pre, Schroedinger LLC).

Như được thể hiện trên Hình 15, dường như đoạn kháng thể MOR9464_N30K cạnh tranh với miền Ig- D3 của IL-18Rα khi liên kết với IL-18.

Tương tự, cấu trúc của phức IL-18/ đoạn kháng thể MOR9464_N30K được xếp chồng lên cấu trúc của IL-18 của người trong phức với IL-18BP của virut đậu mùa (tệp tin kết hợp sử dụng 3F62.pdb) bằng cách sử dụng lệnh "duỗi thẳng" trong PyMOL (hệ PyMOL Molecular Graphic, phiên bản 1.5.0., Schrödinger LLC).

Như được thể hiện trên Hình 16, IL-18BP của virut đậu mùa xung đột với miền thay đổi của chuỗi nặng của đoạn kháng thể MOR9464_N30K và cạnh tranh ưu thế khi liên kết với các gốc axit amin từ Met87 đến Met96 trên IL-18.

Các phát hiện này còn xác nhận số liệu sinh hóa và xác định đặc tính epitop thể hiện trong bản mô tả này và cho thấy rằng, phân tử liên kết như được bộc lộ trong bản mô tả này, cụ thể là các kháng thể và các đoạn của chúng, không liên kết với phức IL-18/IL-18BP.

Cuối cùng, thực hiện so sánh với kháng thể 125-2H của chuột đồng đã có trong các tài liệu chuyên ngành. Phân tích được thực hiện với cấu trúc của đoạn kháng thể 125-2H như tìm thấy trong tệp tin 2VXT.pdb. Một cách vắn tắt, cấu của IL-18 trong phức với đoạn kháng thể MOR9464_N30K được xếp chồng lên trên IL-18 trong phức với 125-2H Fab bằng cách sử dụng lệnh "duỗi thẳng" trong PyMOL (hệ PyMOL Molecular Graphic, phiên bản 1.5.0., Schrödinger LLC).

Như được thể hiện trên Hình 17, đoạn kháng thể MOR9464_N30K (bên trái của hình xếp chồng) và đoạn kháng thể 125-2H (bên phải của hình xếp chồng) trùng lặp nhau khi nhận biết IL-18. Tuy nhiên, đoạn kháng thể 125-2H không liên kết với epitop mà

được nhận biết bởi IL-18BP như được thể hiện trên Hình 18 trong khi phức 125-2H/IL-18 được xếp chồng lên phức IL-18BP/IL của virut đậu mùa. Các dữ liệu này còn xác nhận, cả tài liệu chuyên ngành liên quan đến 125-2H (Argiriadi M.A *et al* (2009) *J.Biol.Chem*. 284:24478) và số liệu sinh hóa và xác định đặc tính epitop đã thể hiện trong bản mô tả này rằng kháng thể 125-2H của chuột đồng liên kết với phức IL-18/IL-18BP.

Cuối cùng, như được thể hiện trên Hình 19, Lysin ở vị trí 30 trong chuỗi nặng của MOR9464_N30K xuất hiện để tạo ra tương tác tĩnh điện/phân cực với Asp 146 và Asn 147 của IL-18 của người cho thấy rằng lysin 30 liên quan đến việc tạo ra phức kháng thể-kháng nguyên. Do đó, rõ ràng là cải biến ngoại bào như đã được bộc lộ trong phần 9.2 trong bản mô tả này như việc loại nhóm amit của asparagin, có thể có góp phần làm giảm hiệu lực MOR9464sau một khoảng thời gian. Việc thay thế asparagin 30 bằng lysin trong MOR9464_N30K sẽ tạo ra MOR9464_N30K có độ ổn định tăng.

Bảng tương quan trình tự

SEQ ID NO:	Độ tương đồng
1	IL-18 của người
2	Khỉ cynomolgus IL-18
3	H-CDR1 của MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466;
4	H-CDR2 của MOR8775;
5	H-CDR3 của MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466;
6	L-CDR1 của MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466;
7	L-CDR2 của MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466;
8	L-CDR3 của MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466;
9	H-CDR2 của MOR9464; MOR10222; MOR9464_N30K;
10	H-CDR2 của MOR9441; MOR10579;
11	H-CDR2 của MOR9465
12	H-CDR2 của MOR9466
13	H-CDR2 của MOR10222_N30S_M54I;
14	VH của MOR9464_N30K
15	Polynucleotit VH của MOR9464_N30K
16	VL của MOR9464_N30K; MOR9464; MOR8775; MOR9465; MOR9466; MOR9441
17	Polynucleotit VL của MOR9464_N30K
18	VH của MOR10222_N30S_M54I
19	Polynucleotit VH của MOR10222_N30S_M54I
20	VL của MOR10222_N30S_M54I; MOR10579; MOR10222
21	Polynucleotit VL của MOR10222_N30S_M54I
22	VH MOR8775;
23	Polynucleotit VH MOR8775;
24	Polynucleotit VL MOR8775;

25	VH MOR9441;
26	Polynucleotit VH MOR9441;
27	Polynucleotit VL MOR9441;
28	VH MOR9464;
29	Polynucleotit VH MOR9464;
30	Polynucleotit VL MOR9464;
31	VH MOR9465;
32	Polynucleotit VH MOR9465;
33	Polynucleotit VL MOR9465;
34	VH MOR9466;
35	Polynucleotit VH MOR9466;
36	Polynucleotit VL MOR9466;
37	VH MOR10579;
38	Polynucleotit VH MOR10579;
39	Polynucleotit VL MOR10579;
40	VH MOR10222;
41	Polynucleotit VH MOR10222;
42	Polynucleotit VL MOR10222;
43	Chuỗi nặng của MOR9464_N30K
44	Polynucleotit chuỗi nặng của MOR9464_N30K
45	Chuỗi nhẹ của MOR9464_N30K; MOR9464; MOR8775; MOR9441
46	Polynucleotit chuỗi nhẹ của MOR9464_N30K
47	Chuỗi nặng MOR9464;
48	Polynucleotit chuỗi nặng MOR9464;
49	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR9464;
50	Chuỗi nặng MOR9441;
51	Polynucleotit chuỗi nặng MOR9441;
52	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR9441;
53	Chuỗi nặng MOR10222;
54	Polynucleotit chuỗi nặng MOR10222;
55	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR10222;
56	Chuỗi nặng MOR8775;
57	Polynucleotit chuỗi nặng MOR8775;
58	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR8775;
59	(Chothia) H-CDR1 MOR9464;
60	(Chothia) H-CDR2 MOR9464; MOR9464_N30K

61	(Chothia) H-CDR3 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
62	(Chothia) L-CDR1 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
63	(Chothia) L-CDR2 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
64	(Chothia) L-CDR3 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
65	(Chothia) H-CDR1 MOR9464_N30K;
66	(Chothia) H-CDR1 MOR10222_N30S_M54I
67	(Chothia) H-CDR2 MOR10222_N30K_M54I;
68	(Chothia) H-CDR1 MOR13363;
69	(Chothia) H-CDR2 MOR13363;
70	(Chothia) H-CDR3 MOR13363;
71	(Chothia) L-CDR1 MOR13363;
72	(Chothia) L-CDR2 MOR13363;
73	(Chothia) L-CDR3 MOR13363;
74	H-CDR1 của MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502;
75	H-CDR2 của MOR8776;
76	H-CDR2 của MOR10501
77	H-CDR2 của MOR1010502;
78	H-CDR2 của MOR10497;
79	H-CDR3 của MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502;
80	L-CDR1 của MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502;
81	L-CDR2 của MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502;
82	L-CDR3 của MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502;
83	VH MOR8776;
84	Polynucleotit VH MOR8776;
85	VL MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502
86	Polynucleotit VL MOR8776;
87	VH MOR10497;
88	Polynucleotit VH MOR10497;
89	Polynucleotit VL MOR10497;
90	VH MOR10501;
91	Polynucleotit VH MOR10501;
92	Polynucleotit VL MOR10501;

93	VH MOR10502;
94	Polynucleotit VH MOR10502;
95	Polynucleotit VL MOR10502;
96	Chuỗi nặng của MOR8776;
97	Polynucleotit chuỗi nặng của MOR8776;
98	Chuỗi nhẹ của MOR8776; MOR10497
99	Polynucleotit chuỗi nhẹ của MOR8776;
100	Chuỗi nặng MOR10579;
101	Polynucleotit chuỗi nặng MOR10579;
102	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR10579;
103	Chuỗi nặng MOR10497;
104	Polynucleotit chuỗi nặng MOR10497;
105	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR10497;
106	H-CDR1 của MOR13363; MOR13361
107	H-CDR2 của MOR13363
108	H-CDR3 của MOR13363; MOR13361
109	L-CDR1 của MOR13363; MOR13361
110	L-CDR2 của MOR13363; MOR13361
111	L-CDR3 của MOR13363
112	VH của MOR13363
113	Polynucleotit VH của MOR13363
114	VL của MOR13363
115	Polynucleotit VL của MOR13363
116	Chuỗi nặng của MOR13363
117	Polynucleotit chuỗi nặng của MOR13363
118	Chuỗi nhẹ của MOR13363
119	Polynucleotit chuỗi nhẹ của MOR13363
120	H-CDR1 MOR13341; MOR13342; MOR13347
121	H-CDR2 MOR13341; MOR13342; MOR13347
122	H-CDR2 MOR13361
123	H-CDR3 MOR13341; MOR13342; MOR13347
124	L-CDR1 MOR13341; MOR13342; MOR13347
125	L-CDR2 MOR13341; MOR13342; MOR13347
126	L-CDR3 MOR13361
127	L-CDR3 MOR13341
128	L-CDR3 MOR13342

129	L-CDR3 MOR13347
130	VH MOR13341; MOR13342; MOR13347
131	Polynucleotit VH MOR13341
132	VL MOR13341
133	Polynucleotit VL MOR13341
134	Chuỗi nặng MOR13341; MOR13342; MOR13347
135	Polynucleotit chuỗi nặng MOR13341
136	Chuỗi nhẹ MOR13341
137	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR13341
138	VH MOR13361
139	Polynucleotit VH MOR13361
140	VL MOR13361
141	Polynucleotit VL MOR13361
142	Chuỗi nặng MOR13361
143	Polynucleotit chuỗi nặng MOR13361
144	Chuỗi nhẹ MOR13361
145	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR13361
146	Polynucleotit VH MOR13342
147	VL MOR13342
148	Polynucleotit VL MOR13342
149	Polynucleotit chuỗi nặng MOR13342
150	Chuỗi nhẹ MOR13342
151	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR13342
152	Polynucleotit VH MOR13347
153	VL MOR13347
154	Polynucleotit VL MOR13347
155	Polynucleotit chuỗi nặng MOR13347
156	Chuỗi nhẹ MOR13347
157	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR13347
158	Chuỗi nặng của MOR10222_N30S_M54I
159	Polynucleotit chuỗi nặng của MOR10222_N30S_M54I
160	Chuỗi nhẹ của MOR10222_N30S_M54I; MOR10222; MOR10579
161	Polynucleotit chuỗi nhẹ của MOR10222_N30S_M54I
162	(Chothia) H-CDR1 MOR10497
163	(Chothia) H-CDR2 MOR10497
164	(Chothia) H-CDR3 MOR10497

165	(Chothia) L-CDR1 MOR10497
166	(Chothia) L-CDR2 MOR10497
167	(Chothia) L-CDR3 MOR10497
168	Chuỗi nặng MOR10501
169	Polynucleotit chuỗi nặng MOR10501
170	Chuỗi nhẹ MOR10501
171	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR10501
172	Chuỗi nặng MOR10502
173	Polynucleotit chuỗi nặng MOR10502
174	Chuỗi nhẹ MOR10502
175	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR10502
176	Chuỗi nặng MOR9465
177	Polynucleotit chuỗi nặng MOR9465
178	Chuỗi nhẹ MOR9465
179	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR9465
180	Chuỗi nặng MOR9466
181	Polynucleotit chuỗi nặng MOR9466
182	Chuỗi nhẹ MOR9466
183	Polynucleotit chuỗi nhẹ MOR9466
184	(Chothia) H-CDR1 MOR8776
185	(Chothia) H-CDR2 MOR8776
186	(Chothia) H-CDR3 MOR8776
187	(Chothia) L-CDR1 MOR8776
188	(Chothia) L-CDR2 MOR8776
189	(Chothia) L-CDR3 MOR8776
190	(Chothia) H-CDR1 MOR10501
191	(Chothia) H-CDR2 MOR10501
192	(Chothia) H-CDR3 MOR10501
193	(Chothia) L-CDR1 MOR10501
194	(Chothia) L-CDR2 MOR10501
195	(Chothia) L-CDR3 MOR10501
196	H-CDR2 MOR10502
197	(Chothia) H-CDR1 MOR10502
198	(Chothia) H-CDR2 MOR10502
199	(Chothia) H-CDR3 MOR10502
200	(Chothia) L-CDR1 MOR10502

201	(Chothia) L-CDR2 MOR10502
202	(Chothia) L-CDR3 MOR10502
203	(Chothia) H-CDR1 MOR8775
204	(Chothia) H-CDR2 MOR8775
205	(Chothia) H-CDR3 MOR8775
206	(Chothia) L-CDR1 MOR8775
207	(Chothia) L-CDR2 MOR8775
208	(Chothia) L-CDR3 MOR8775
209	(Chothia) H-CDR1 MOR9441
210	(Chothia) H-CDR2 MOR9441
211	(Chothia) H-CDR3 MOR9441
212	(Chothia) L-CDR1 MOR9441
213	(Chothia) L-CDR2 MOR9441
214	(Chothia) L-CDR3 MOR9441
215	(Chothia) H-CDR1 MOR9465
216	(Chothia) H-CDR2 MOR9465
217	(Chothia) H-CDR3 MOR9465
218	(Chothia) L-CDR1 MOR9465
219	(Chothia) L-CDR2 MOR9465
220	(Chothia) L-CDR3 MOR9465
221	(Chothia) H-CDR1 MOR9466
222	(Chothia) H-CDR2 MOR9466
223	(Chothia) H-CDR3 MOR9466
224	(Chothia) L-CDR1 MOR9466
225	(Chothia) L-CDR2 MOR9466
226	(Chothia) L-CDR3 MOR9466
227	(Chothia) H-CDR1 MOR10579
228	(Chothia) H-CDR2 MOR10579
229	(Chothia) H-CDR3 MOR10579
230	(Chothia) L-CDR1 MOR10579
231	(Chothia) L-CDR2 MOR10579
232	(Chothia) L-CDR3 MOR10579
233	(Chothia) H-CDR1 MOR10222
234	(Chothia) H-CDR2 MOR10222
235	(Chothia) H-CDR3 MOR10222
236	(Chothia) L-CDR1 MOR10222

237	(Chothia) L-CDR2 MOR10222
238	(Chothia) L-CDR3 MOR10222
239	H-CDR2 MOR10222_N30S_M54I
240	(Chothia) H-CDR1 MOR13341
241	(Chothia) H-CDR2 MOR13341
242	(Chothia) H-CDR3 MOR13341
243	(Chothia) L-CDR1 MOR13341
244	(Chothia) L-CDR2 MOR13341
245	(Chothia) L-CDR3 MOR13341
246	(Chothia) H-CDR1 MOR13342
247	(Chothia) H-CDR2 MOR13342
248	(Chothia) H-CDR3 MOR13342
249	(Chothia) L-CDR1 MOR13342
250	(Chothia) L-CDR2 MOR13342
251	(Chothia) L-CDR3 MOR13342
252	(Chothia) H-CDR1 MOR13347
253	(Chothia) H-CDR2 MOR13347
254	(Chothia) H-CDR3 MOR13347
255	(Chothia) L-CDR1 MOR13347
256	(Chothia) L-CDR2 MOR13347
257	(Chothia) L-CDR3 MOR13347
258	(Chothia) H-CDR1 MOR13361
259	(Chothia) H-CDR2 MOR13361
260	(Chothia) H-CDR3 MOR13361
261	(Chothia) L-CDR1 MOR13361
262	(Chothia) L-CDR2 MOR13361
263	(Chothia) L-CDR3 MOR13361

Danh mục trình tự

SEQ ID NO:1

MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQV
LFIDQNGRPLFEDMTDSDCRADNPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSC
ENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERD
LFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED

SEQ ID NO:2

MAAEPAEDNCINFVAMKPIDSTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSIIRNLNDQVL
FIDQNGRPLFEDMTDSDCRADNPRTIFIINMYKDSQPRGMAVAISVKCEKISTLSC
ENRIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERD
LYKLILKKKDELGDRSIMFTVQNED

SEQ ID NO:3

SYAIS

SEQ ID NO:4

GIIPIYGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:5

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:6

SGSSSNINGHYVN

SEQ ID NO:7

RNNHRPS

SEQ ID NO:8

QSWDYSGFSTV

SEQ ID NO:9

NIIPMTGQTYYAQKFQG

SEQ ID NO:10

WINPFYIGETFYAQKFQG

SEQ ID NO:11

NIIPHYGFAYYAQKFQG

SEQ ID NO:12

NIIPYSGFAYYAQKFQG

SEQ ID NO:13

NIIPITGQTYYAQKFQG

SEQ ID NO:14

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:15

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAAGTCCTACGCTATTA
GCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTAT
CCCTATGACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACT
ATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA
GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCT
GGTGTTCGATAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:16

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:17

GATATCGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGTCAGCGGCGCTCCCGGTCAGAGAG
TGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGTAATCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACA
ATCACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGCAC
TAGCGCTAGTCTGGCTATCACCGGACTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTAC
TACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCA
CTAAGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:18

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPI
TGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:19

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCTCTAGCTACGCTATTA
GCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTAT
CCCTATCACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACT
ATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA
GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCT
GGTGTTCGATAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:20

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:21

CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTGGTCAGAGAG
TGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGTAATCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACA
ATCACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGGAC
TAGCGCTAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTAC
TACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCA
CTAAGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:22

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI
YGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:23

CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATT
CCGATTTATGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCA

TTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCG
TAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTG
TTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO:24

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:25

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINP
FYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:26

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACC
CTTTCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAC
CATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGC
GGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCT
GGTGTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO:27

GATATCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA

CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAGTCCGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCAACCGTGTTCGGCGGAGGCACC
AAGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:28

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:29

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCC
CTATGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
CACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGT
CAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGT
GTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO:30

GACATCGTGCTGACACAGCCTCCCTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAG
TGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACA
ACCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACT
ACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACC
AAGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:31

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPH
YGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:32

GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATT
CCTCATTATGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCAT
TACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGT
AGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGT
TTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO:33

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:34

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPY
SGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:35

GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATT
CCTTATTCTGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATT
ACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTA
GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTT
TTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO:36

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:37

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINP
FYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:38

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACC
CTTTCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAC
CATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGC
GGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCT
GGTGTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO:39

CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA
CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCA
AGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:40

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:41

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCCATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCC
CTATGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
CACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGT
CAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGT
GTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO:42

CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA

CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCA
AGCTGACCGTGCTG

SEQ ID NO:43

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:44

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAAGTCCTACGCTATTA
GCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTAT
CCCTATGACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACT
ATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA
GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCT
GGTGTTCGATAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC
ACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGG
CGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTG
ACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGC
CGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTT
CAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTC
CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCA
CACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCT

GTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTG
ACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGG
AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA
GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAA
CCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGA
GTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTC
CCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:45

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLG
QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT
TPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:46

GATATCGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGTCAGCGGCGCTCCCGGTCAGAGAG
TGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGTAATCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACA
ATCACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGCAC
TAGCGCTAGTCTGGCTATCACCGGACTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTAC
TACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCA
CTAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTT
CCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTG
ATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCA
GCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACA
ACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGA
GCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAA
AGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:47

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:48

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCC
CTATGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
CACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGT
CAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGT
GTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACC
AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGG
CACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACA
GTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGT
GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAA
GCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAA
CACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACAC
CTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTGTT
CCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACC
TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAAC
AGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA
CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCT
GCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCC

AGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGT
CCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGG
GAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGG
TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:49

GACATCGTGCTGACACAGCCTCCCTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAG
TGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACA
ACCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACT
ACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACC
AAGCTGACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCC
CCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGAT
CAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGC
CCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAAC
AAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCC
ACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGA
CCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:50

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINP
FYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:51

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACC
CTTTCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAC
CATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGC
GGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCT
GGTGTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGC
ACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGG
CGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTG
ACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGC
CGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTT
CAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTC
CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCA
CACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCT
GTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTG
ACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGG
AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA
GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAA
CCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGA
GTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTC
CCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:52

GATATCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA

CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAGTCCGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCAACCGTGTTCGGCGGAGGCACC
AAGCTGACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCC
CCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGAT
CAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGC
CCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAAC
AAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCC
ACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGA
CCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:53

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIP
MTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:54

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCCATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCC
CTATGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
CACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGT
CAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGT
GTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACC
AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGG
CACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACA
GTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGT

GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAA
GCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAA
CACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACAC
CTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTGTT
CCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACC
TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAAC
AGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA
CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCT
GCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCC
AGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGT
CCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGG
GAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGG
TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:55

CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA
CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCA
AGCTGACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCC
CCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATC
AGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCC
CCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACA
AGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCA
CAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGAC
CGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:56

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI
YGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:57

CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATT
CCGATTTATGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCA
TTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCG
TAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTG
TTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACC
AAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC
AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA
CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC
CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:58

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCC
GCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATA
AGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCC
CCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCA
CAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGAC
AGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:59

GGTFNSY

SEQ ID NO:60

IPMTGQ

SEQ ID NO:61

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:62

SSSNINGHY

SEQ ID NO:63

RNN

SEQ ID NO:64

WDYSGFST

SEQ ID NO:65

GGTFKSY

SEQ ID NO:66

GGTFSSY

SEQ ID NO:67

IPITGQ

SEQ ID NO:68

GFTFSSY

SEQ ID NO:69

SGEGSN

SEQ ID NO:70

VMIGYGFDY

SEQ ID NO:71

SQSIFNY

SEQ ID NO:72

DSS

SEQ ID NO:73

YSGFLF

SEQ ID NO:74

TGSYYWN

SEQ ID NO:75

EINHMGITYYNPSLKG

SEQ ID NO:76

EIWHSGPTFYNPSLKS

SEQ ID NO:77

EIHGHGFTFYNPSLKS

SEQ ID NO:78

EIQSPGYTFYNPSLKS

SEQ ID NO:79

TTRYWMSHILAYGMDY

SEQ ID NO:80

SGSSSNINGHYVS

SEQ ID NO:81

ANTKRPS

SEQ ID NO:82

SSYDGSQSIV

SEQ ID NO:83

QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEINH
MGITYYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAVYYCARTTRYWMSHIL
AYGMDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:84

CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATCAATCATATGGGCATTACCTATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTGA
CCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGT
GACGGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGG
ATGTCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGT
GACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO:85

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO:86

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA

CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:87

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIQS
PGYTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:88

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTCAGTCTCCTGGTTATACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCA

SEQ ID NO:89

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:90

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIWH
SGPTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:91

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTTGGCATTCTGGTCCTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCA

SEQ ID NO:92

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:93

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIHG
HGFTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:94

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTCATGGTCATGGTTTTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCA

SEQ ID NO:95

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTA

SEQ ID NO:96

QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEINH
MGITYYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAVYYCARTTRYWMSHIL
AYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:97

CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATCAATCATATGGGCATTACCTATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTGA
CCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGT
GACGGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGG
ATGTCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGT
GACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA
CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG
CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCC
TGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG
AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA
TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA
CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:98

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQP
KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:99

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGC
CCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAG
TGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG
TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA
GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAG
TGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:100

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINP
FYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFD
NWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:101

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCG
TCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCAACTCCTACGCTATCTCT
TGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACC

CTTTCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAC
CATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGC
GGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCT
GGTGTTCGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGC
ACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGG
CGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTG
ACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGC
CGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTT
CAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTC
CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCA
CACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCT
GTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTG
ACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGG
AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA
GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAA
CCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGA
GTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTC
CCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:102

CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGT
GACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTCCAATATCGGCAACCACTACGTGAACT
GGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAA
CCACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTA
CTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCA
AGCTGACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCC
CCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATC
AGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCC
CCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACA

AGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCA
CAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGAC
CGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:103

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIQS
PGYTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:104

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTCAGTCTCCTGGTTATACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGG
GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA

GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGT
CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:105

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGC
CCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAG
TGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG
TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA
GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAG
TGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:106

SYAIH

SEQ ID NO:107

VISGEGSNTYYADSVKG

SEQ ID NO:108

VMIGYGFDY

SEQ ID NO:109

RASQSIFNYLN

SEQ ID NO:110

DSSTLQS

SEQ ID NO:111

LQYSGFLFT

SEQ ID NO:112

QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSVISGE
GSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDY
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:113

CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCC
TGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTTCTCTAGCTACGCTATTCAC
TGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTGTCAGTGATTAGCG
GCGAGGGCTCTAACACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTAT
CTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCT
TCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:114

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYSGFLFTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:115

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTTTAACTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GCCTGCAGTATAGCGGCTTCCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAG
ATTAAG

SEQ ID NO:116

QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSVISGE
GSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:117

CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCC
TGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTTCTCTAGCTACGCTATTCAC
TGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTGTCAGTGATTAGCG
GCGAGGGCTCTAACACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTAT
CTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCT
TCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAA
GGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCA
CAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTG
TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCT
GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCA
GCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACAC
CAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGT
CCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTCCCT
CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCG
TGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTA
CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC
CTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGG
TGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT
GACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGT
CTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGACTC
CGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGC
AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:118

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYSGFLFTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSNGSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:119

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTTTAACTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GCCTGCAGTATAGCGGCTTCCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAG
ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGA
GCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC
AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC
CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT
ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT
CAACAGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO:120

TFSIS

SEQ ID NO:121

GIIPIFGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:122

TIQSSGENKFYADSVKG

SEQ ID NO:123

GGYGGYYYFDY

SEQ ID NO:124

RASQSISNRLN

SEQ ID NO:125

KGSTLQS

SEQ ID NO:126

HQYSGLLFT

SEQ ID NO:127

QQHKVWLTT

SEQ ID NO:128

QQHYVWSTT

SEQ ID NO:129

QQHYQWLTT

SEQ ID NO:130

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTFSISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIF
GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYGGYYYFD
YWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:131

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAGCACCTTCTCTATTAG
CTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATC
CCTATCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTAT
CACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGA
TCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATT
ACTACTTCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:132

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHKVWLTTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:133

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT

GTCAGCAGCACAAAGTGTGGCTGACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA
GATTAAG

SEQ ID NO:134

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTFSISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIF
GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYGGYYYFD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:135

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAGCACCTTCTCTATTAG
CTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATC
CCTATCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTAT
CACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGA
TCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATT
ACTACTTCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAG
CACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCG
GCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGT
GACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTG
CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCT
TCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTT
CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCC

ACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTC
CTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAG
TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAA
TTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGA
GGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC
CTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG
AACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTG
GAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAG
TCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC
TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:136

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHKVWLTTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSNGSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:137

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GTCAGCAGCACAAAGTGTGGCTGACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA

GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACG
AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA
CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG
CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG
CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT
GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC
TTCAACAGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO:138

QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSTIQSSG
ENKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYW
GQGTLVTVSS

SEQ ID NO:139

CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCC
TGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTTCTCTAGCTACGCTATTCAC
TGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTCAGCACTATTCAGT
CTAGCGGCGAGAACAAGTTCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTAT
CTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCT
TCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:140

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQYSGLLFTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:141

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTTTAACTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GTCACCAGTATAGCGGCCTGCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA
GATTAAG

SEQ ID NO:142

QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSTIQSSG
ENKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:143

CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCC
TGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTTCTCTAGCTACGCTATTCAC
TGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTCAGCACTATTCAGT
CTAGCGGCGAGAACAAGTTCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTAT
CTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCT
TCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAA
GGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCA

CAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTG
TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCT
GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCA
GCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACAC
CAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGT
CCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTCCCT
CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCG
TGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTA
CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC
CTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGG
TGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT
GACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGT
CTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGACTC
CGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGC
AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:144

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQYSGLLFTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSNGSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:145

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTTTAACTACCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GTCACCAGTATAGCGGCCTGCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA
GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACG
AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA
CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG
CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG
CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT
GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC
TTCAACAGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO:146

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAGCACCTTCTCTATTAG
CTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATC
CCTATCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTAT
CACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGA
TCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATT
ACTACTTCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

SEQ ID NO:147

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYVWSTTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:148

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GTCAGCAGCACTACGTGTGGTCTACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA
GATTAAG

SEQ ID NO:149

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCAGCACCTTCTCTATTAG
CTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATC
CCTATCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTAT
CACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGA
TCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATT
ACTACTTCGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAG
CACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCG
GCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGT
GACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTG
CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCT
TCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTT
CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCC
ACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTC
CTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAG
TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAA

TTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGA
GGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC
CTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG
AACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTG
GAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAG
TCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC
TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:150

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYVWSTTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSNGSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:151

GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA
GAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCAGTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGG
TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTA
CCCTGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA
CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTACT
GTCAGCAGCACTACGTGTGGTCTACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGA
GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACG
AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA
CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG

CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG
CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT
GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC
TTCAACAGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO:152

CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTACTTTCTCTATCTC
TTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATC
CCGATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCA
TTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGCG
CAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACGGTGGTTAC
TACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA

SEQ ID NO:153

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYQWLTTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:154

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC
GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTAACCGTCTGAACTGG
TACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACAAAGGTTCTA
CTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGA
TTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATT
GCCAGCAGCATTACCAGTGGCTGACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGA
AATTAAA

SEQ ID NO:155

CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTACTTTCTCTATCTC
TTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATC
CCGATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCA
TTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGCG
CAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACGGTGGTTAC
TACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTC
CACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTC
ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC
TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:156

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYQWLTTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSNGSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:157

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC
GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTAACCGTCTGAACTGG
TACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACAAAGGTTCTA
CTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGA
TTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATT
GCCAGCAGCATTACCAGTGGCTGACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGA
AATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACG
AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA
CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG
CAACAGCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG
CCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGT
GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC
TTCAACCGGGGCGAGTGT

SEQ ID NO:158

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPI
TGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:159

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGC
GTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGGCACCTTCTCTAGCTACGCTATTA
GCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTAT
CCCTATCACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACT
ATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGA
GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCT
GGTGTTCGATAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC

ACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGG
CGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTG
ACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGC
CGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTT
CAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTC
CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCA
CACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCT
GTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTG
ACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGG
AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA
GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAA
CCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGA
GTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTC
CCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:160

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVL
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:161

CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTGGTCAGAGAG
TGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGTAATCACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACA
ATCACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGGAC
TAGCGCTAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTAC
TACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCA

CTAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTT
CCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTG
ATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCA
GCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACA
ACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGA
GCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAA
AGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

SEQ ID NO:162

GGSISTGSY

SEQ ID NO:163

QSPGY

SEQ ID NO:164

TTRYWMSHILAYGMDY

SEQ ID NO:165

SSSNINGHY

SEQ ID NO:166

ANT

SEQ ID NO:167

YDGSQSI

SEQ ID NO:168

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIWH
SGPTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:169

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA
TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTTGGCATTCTGGTCCTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG

CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGG
GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGT
CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:170

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQP
KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:171

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT

TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGC
CCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAG
TGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG
TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA
GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAG
TGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:172

EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIHG
HGFTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILA
YGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:173

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACC
CTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGGTAGCATTTCTACTGGTTCTTATTA

TTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAG
ATTCATGGTCATGGTTTTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGA
CGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATG
TCTCATATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC
GGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGG
GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGT
CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:174

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQP
KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:175

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGTCT
TGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATA
CTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAA
GTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGC
CCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAG
TGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG
TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA
GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAG
TGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:176

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPH
YGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:177

GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATT
CCTCATTATGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCAT
TACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGT
AGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGT
TTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCA
AGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA
GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC

AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:178

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLG
QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT
TPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:179

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCC
GCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATA
AGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCC
CCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCA
CAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGAC
AGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:180

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMNGIIPY
SGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDN
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNGVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:181

GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC
GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTAATTCTTATGCTATTTC
TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATT
CCTTATTCTGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATT
ACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTA
GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTT
TTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCA
AGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA
GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC

AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:182

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNINGHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLG
QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT
TPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:183

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTG
TGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATCATTATGTGAA
TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATA
ATCATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAC
CAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTAT
TATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACG
AAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCC
GCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATA
AGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCC
CCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCA
CAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGAC
AGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SEQ ID NO:184

GGSISTGSY

SEQ ID NO:185

NHMGI

SEQ ID NO:186

TTRYWMSHILAYGMDY

SEQ ID NO:187

SSSNINGHY

SEQ ID NO:188

ANT

SEQ ID NO:189

YDGSQSI

SEQ ID NO:190

GGSISTGSY

SEQ ID NO:191

WHSGP

SEQ ID NO:192

TTRYWMSHILAYGMDY

SEQ ID NO:193

SSSNINGHY

SEQ ID NO:194

ANT

SEQ ID NO:195

YDGSQSI

SEQ ID NO:196

EIHGHGFTFYNPSLKS

SEQ ID NO:197

GGSISTGSY

SEQ ID NO:198

HGHGF

SEQ ID NO:199

TTRYWMSHILAYGMDY

SEQ ID NO:200

SSSNINGHY

SEQ ID NO:201

ANT

SEQ ID NO:202

YDGSQSI

SEQ ID NO:203

GGTFNSY

SEQ ID NO:204

IPIYGT

SEQ ID NO:205

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:206

SSSNINGHY

SEQ ID NO:207

RNN

SEQ ID NO:208

WDYSGFST

SEQ ID NO:209

GGTFNSY

SEQ ID NO:210

NPFYIGE

SEQ ID NO:211

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:212

SSSNINGHY

SEQ ID NO:213

RNN

SEQ ID NO:214

WDYSGFST

SEQ ID NO:215

GGTFNSY

SEQ ID NO:216

IPHYGF

SEQ ID NO:217

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:218

SSSNINGHY

SEQ ID NO:219

RNN

SEQ ID NO:220

WDYSGFST

SEQ ID NO:221

GGTFNSY

SEQ ID NO:222

IPYSGF

SEQ ID NO:223

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:224

SSSNINGHY

SEQ ID NO:225

RNN

SEQ ID NO:226

WDYSGFST

SEQ ID NO:227

GGTFNSY

SEQ ID NO:228

NPFYIGE

SEQ ID NO:229

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:230

SSSNINGHY

SEQ ID NO:231

RNN

SEQ ID NO:232

WDYSGFST

SEQ ID NO:233

GGTFNSY

SEQ ID NO:234

IPMTGQ

SEQ ID NO:235

AAYHPLVFDN

SEQ ID NO:236

SSSNINGHY

SEQ ID NO:237

RNN

SEQ ID NO:238

WDYSGFST

SEQ ID NO:239

NIIPITGQTYYAQKFQG

SEQ ID NO:240

GGTFSTF

SEQ ID NO:241

IPIFGT

SEQ ID NO:242

GGYGGYYYFDY

SEQ ID NO:243

SQSISNR

SEQ ID NO:244

KGS

SEQ ID NO:245

HKVWLT

SEQ ID NO:246

GGTFSTF

SEQ ID NO:247

IPIFGT

SEQ ID NO:248

GGYGGYYYFDY

SEQ ID NO:249

SQSISNR

SEQ ID NO:250

KGS

SEQ ID NO:251

HYVWST

SEQ ID NO:252

GGTFSTF

SEQ ID NO:253

IPIFGT

SEQ ID NO:254

GGYGGYYYFDY

SEQ ID NO:255

SQSISNR

SEQ ID NO:256

KGS

SEQ ID NO:257

HYQWLT

SEQ ID NO:258

GFTFSSY

SEQ ID NO:259

QSSGEN

SEQ ID NO:260

VMIGYGFDY

SEQ ID NO:261

SQSIFNY

SEQ ID NO:262

DSS

SEQ ID NO:263

YSGLLF

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoàn toàn của người được phân lập, kháng thể đã được làm giống như của người hoặc kháng thể khảm hoặc đoạn của nó liên kết đặc hiệu IL-18, nhưng không liên kết phức hợp IL-18/protein liên kết IL-18, trong đó kháng thể đã được phân lập hoặc phân đoạn chứa:

i. vùng biến đổi của chuỗi nặng H-CDR1 chứa SEQ ID NO: 3 và
ii. vùng biến đổi của chuỗi nặng H-CDR2 chứa SEQ ID NO: 9 và
iii. vùng biến đổi của chuỗi nặng H-CDR3 chứa SEQ ID NO: 5 và
iv. vùng biến đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1 chứa SEQ ID NO: 6 và
v. vùng biến đổi của chuỗi nhẹ L-CDR2 chứa SEQ ID NO: 7 và
vi. vùng biến đổi của chuỗi nhẹ L-CDR3 chứa SEQ ID NO: 8 của nó và
vii. đột biến thay thế axit amin của khung đọc của chuỗi nặng asparagin 30 bằng lysin (N30K).

2. Kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể này là kháng thể hoàn toàn của người đã được phân lập.

3. Kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó theo điểm 1, trong đó đoạn kháng thể được chọn từ nhóm gồm Fab, Fab', $F(ab')_2$, và scFv.

4. Kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó chứa miền biến đổi của chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 14 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 16.

5. Kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể được phân lập chứa chuỗi nặng chứa SEQ ID NO: 43 và chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO: 45.

6. Polynucleotit được phân lập mã hóa kháng thể hoặc đoạn của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

7. Vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện chứa polynucleotit theo điểm 6.

8. Tế bào chủ chứa:
vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện theo điểm 7; hoặc
vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện chứa polynucleotit mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nặng H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR2 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện chứa polynucleotit mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1, L-CDR2 và L-CDR2 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

9. Tế bào chủ đã được biến nạp hoặc đã được chuyển nhiễm ổn định chứa:
polynucleotit theo điểm 6; hoặc
polynucleotit mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nặng H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR2 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và polynucleotit mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ L-CDR1, L-CDR2 và L-CDR2 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

10. Phương pháp tạo ra kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 8 hoặc điểm 9 trong các điều kiện thích hợp cho việc tạo ra kháng thể hoặc đoạn của nó.

11. Dược phẩm chứa kháng thể được phân lập hoặc đoạn của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và chất mang dược dụng, trong đó dược phẩm này tùy ý chứa hợp chất điều trị thứ hai.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này ở dạng dùng qua đường tĩnh mạch, khí dung hoặc dùng dưới da.

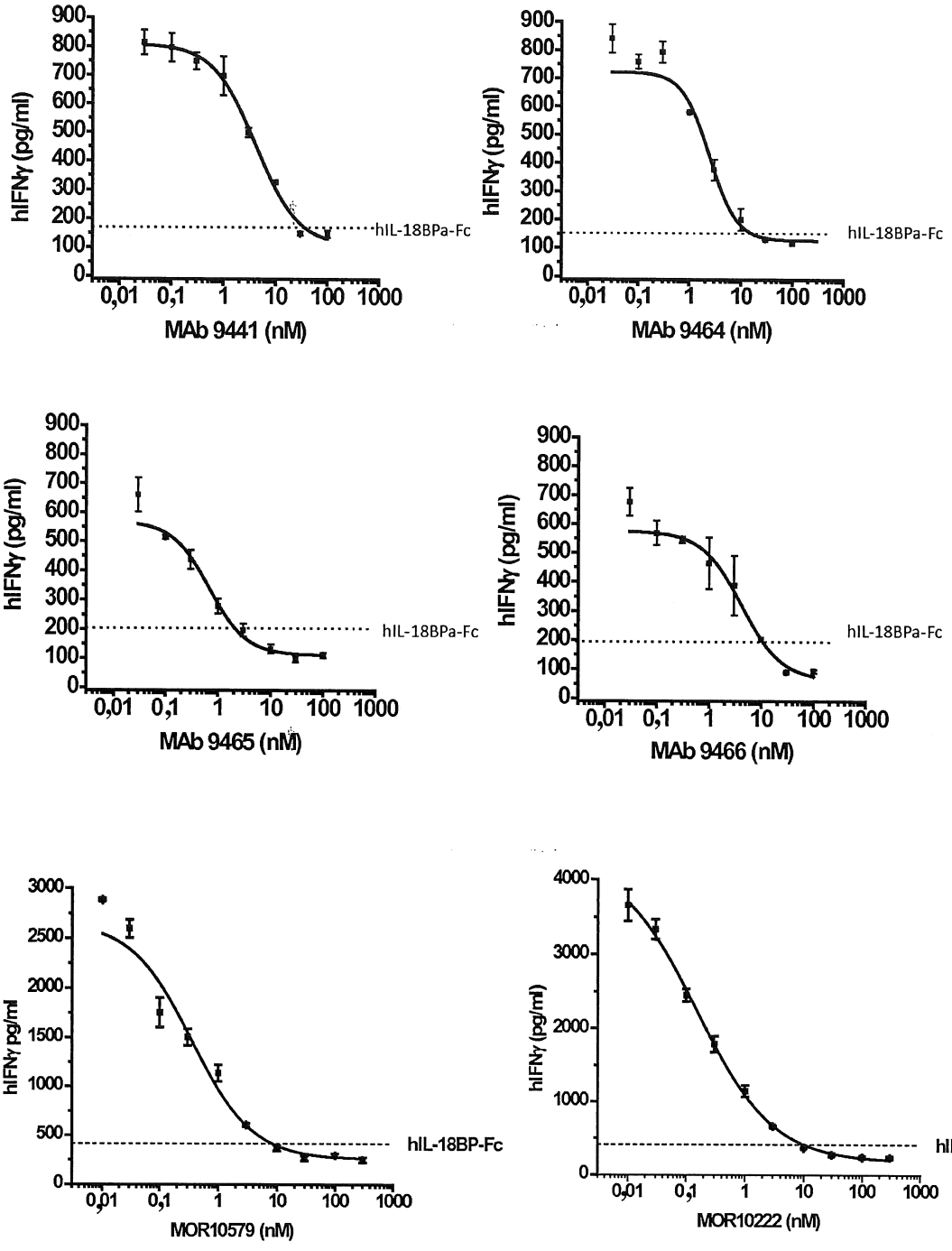
	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
MOR9464	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-MTGQTYYAQKFQG (SEQ ID NO:9)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR9464N30K	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-MTGQTYYAQKFQG (SEQ ID NO:9)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR10222N30SM54I	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-ITGQTYYAQKFQG (SEQ ID NO:13)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR8775	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIIP-IYGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:4)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR9465	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-HYGFAYYAQKFQG (SEQ ID NO:11)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR9466	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-YSGFAYYAQKFQG (SEQ ID NO:12)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR10222	SYAIS (SEQ ID NO:3)	NIIP-MTGQTYYAQKFQG (SEQ ID NO:9)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR9441	SYAIS (SEQ ID NO:3)	WINPFYIGETFYAQKFQG (SEQ ID NO:10)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR10579	SYAIS (SEQ ID NO:3)	WINPFYIGETFYAQKFQG (SEQ ID NO:10)	AAYHPLVFDN (SEQ ID NO: 5)
MOR13363	SYAIH (SEQ ID NO:106)	VISGEGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:107)	VMIGYGFDY (SEQ ID NO:108)
MOR13361	SYAIH (SEQ ID NO:106)	TIQSSGENKFYADSVKG (SEQ ID NO:122)	VMIGYGFDY (SEQ ID NO:108)
MOR13341	TFSIS (SEQ ID NO:120)	GIIP-IFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:121)	GGYGGYYYFDY (SEQ ID NO:123)
MOR13342	TFSIS (SEQ ID NO:120)	GIIP-IFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:121)	GGYGGYYYFDY (SEQ ID NO:123)
MOR13347	TFSIS (SEQ ID NO:120)	GIIP-IFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:121)	GGYGGYYYFDY (SEQ ID NO:123)
MOR8776	TGSYYWN (SEQ ID NO:74)	EINHMGITYYNPSLKG (SEQ ID NO:75)	TTRYWMSHILAYGMDY (SEQ ID NO: 79)
MOR10497	TGSYYWN (SEQ ID NO:74)	EIQSPGYTFYNPSLKS (SEQ ID NO:78)	TTRYWMSHILAYGMDY (SEQ ID NO: 79)
MOR10501	TGSYYWN (SEQ ID NO:74)	EIWHSGPTFYNPSLKS (SEQ ID NO:76)	TTRYWMSHILAYGMDY (SEQ ID NO: 79)
MOR10502	TGSYYWN (SEQ ID NO:74)	EIHGHGFTFYNPSLKS (SEQ ID NO:77)	TTRYWMSHILAYGMDY (SEQ ID NO: 79)

Hình 1

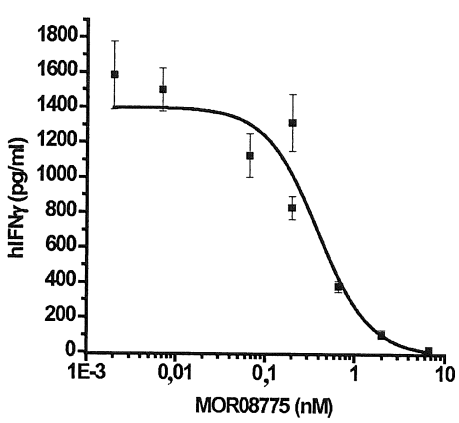
	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
MOR9464	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR9464N30K	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR10222N30SM54I	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR8775	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR9465	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR9466	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR10579	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR10222	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR9441	SGSSSNIGNHYVN (SEQ ID NO:6)	RNNHRPS (SEQ ID NO:7)	QSWDYSGFSTV (SEQ ID NO:8)
MOR13363	RASQSIFNYLN (SEQ ID NO:109)	DSSTLQS (SEQ ID NO:110)	LQYSGFLFT (SEQ ID NO:111)
MOR13361	RASQSIFNYLN (SEQ ID NO:109)	DSSTLQS (SEQ ID NO:110)	HQYSGLLFT (SEQ ID NO:126)
MOR13341	RASQSISNRLN (SEQ ID NO:124)	KGSTLQS (SEQ ID NO:125)	QQHKVWLTT (SEQ ID NO:127)
MOR13342	RASQSISNRLN (SEQ ID NO:124)	KGSTLQS (SEQ ID NO:125)	QQHYVWSTT (SEQ ID NO:128)
MOR13347	RASQSISNRLN (SEQ ID NO:124)	KGSTLQS (SEQ ID NO:125)	QQHYQWLTT (SEQ ID NO:129)
MOR8776	SGSSSNIGNHYVS (SEQ ID NO:80)	ANTKRPS (SEQ ID NO:81)	SSYDGSQSIV (SEQ ID NO:82)
MOR10497	SGSSSNIGNHYVS (SEQ ID NO:80)	ANTKRPS (SEQ ID NO:81)	SSYDGSQSIV (SEQ ID NO:82)
MOR10501	SGSSSNIGNHYVS (SEQ ID NO:80)	ANTKRPS (SEQ ID NO:81)	SSYDGSQSIV (SEQ ID NO:82)
MOR10502	SGSSSNIGNHYVS (SEQ ID NO:80)	ANTKRPS (SEQ ID NO:81)	SSYDGSQSIV (SEQ ID NO:82)

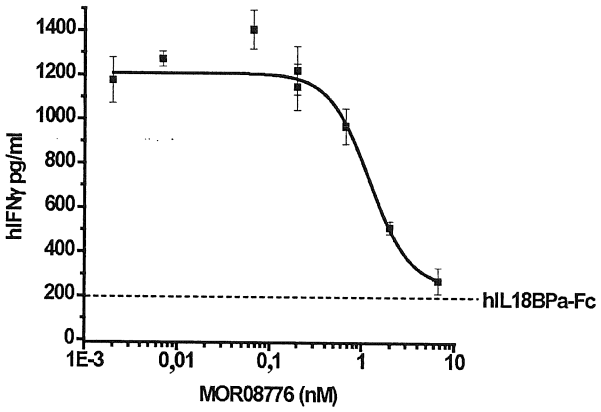
Hình 2

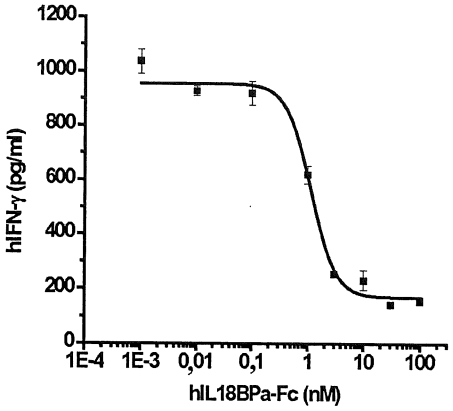
Hình 3(A)

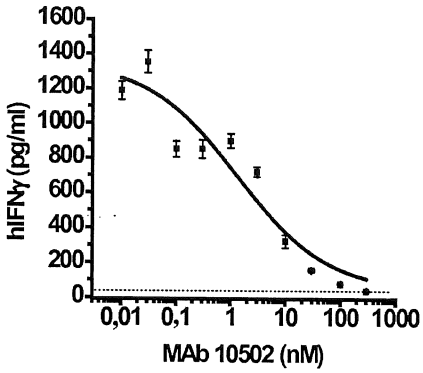

hIFNγ (pg/ml)
MAb 9441 (nM)
hIL-18BPa-Fc
MAb 9464 (nM)
MAb 9465 (nM)
MAb 9466 (nM)
hIFNγ pg/ml
MOR10579 (nM)
hIL-18BP-Fc
MOR10222 (nM)

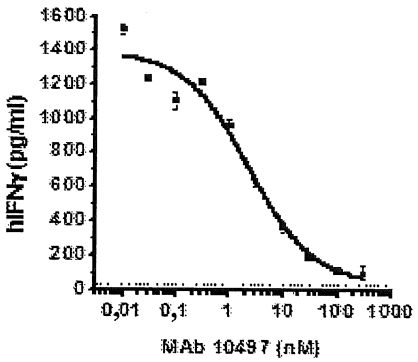
Hình 3(B)

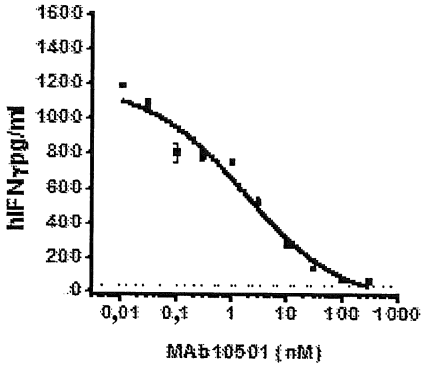

hIFNγ (pg/ml)
MOR08775 (nM)


hIFNγ pg/ml
hIL18BPa-Fc
MOR08776 (nM)

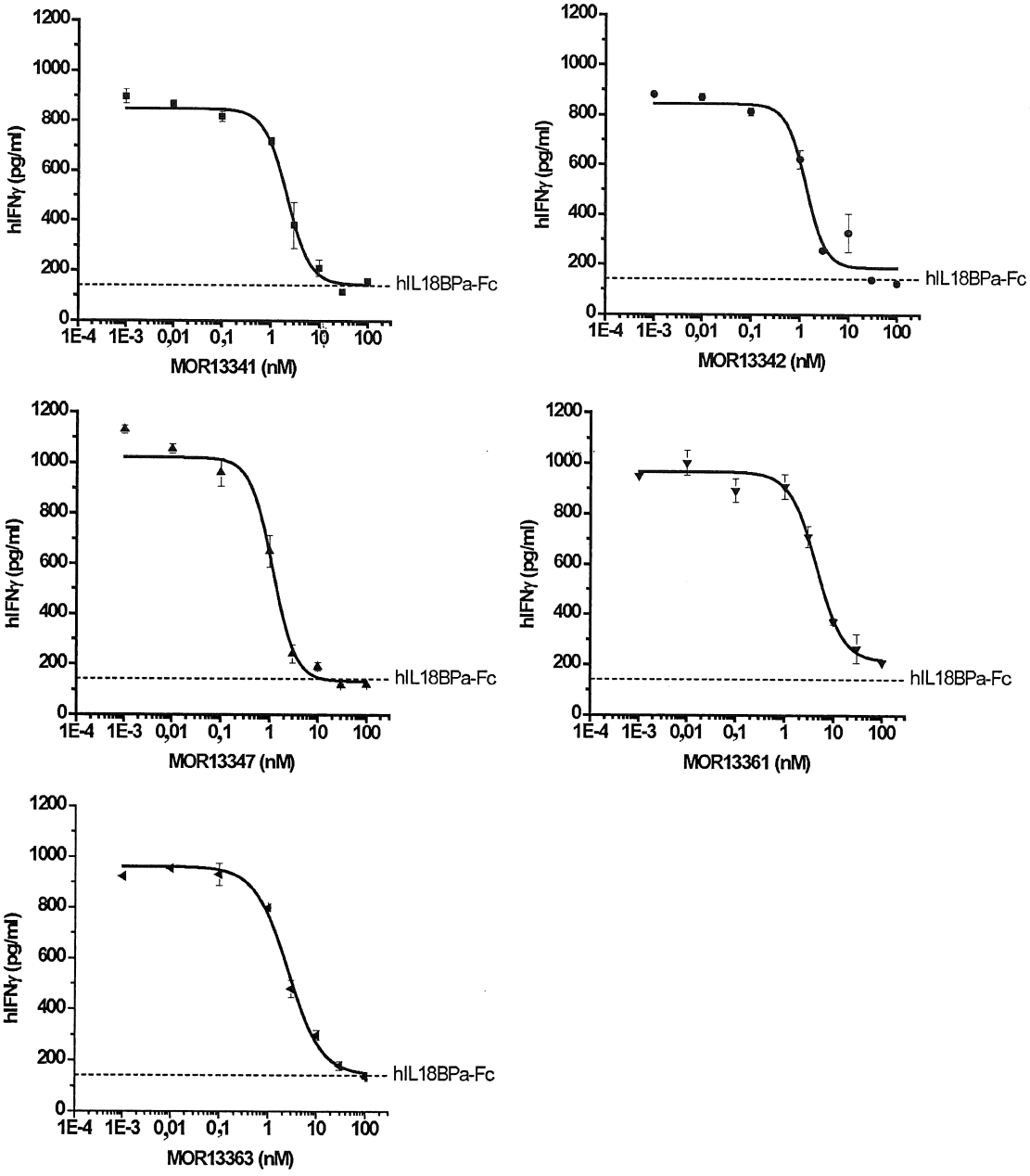

hIFN-γ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc (nM)


hIFNγ (pg/ml)
MAb 10502 (nM)

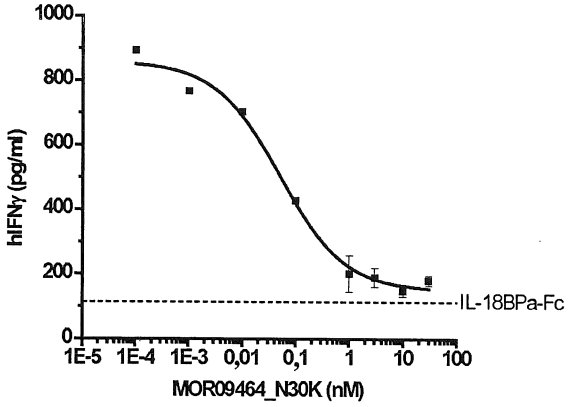

hIFNγ (pg/ml)
MAb 10497 (nM)

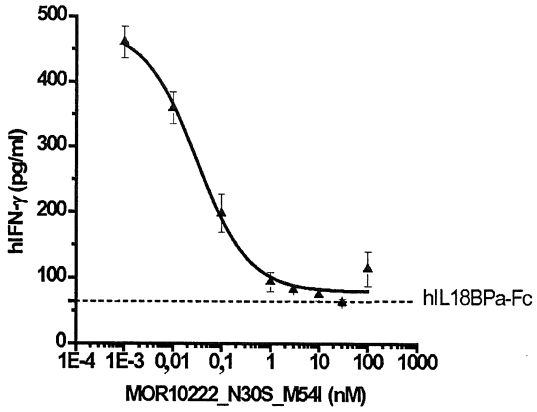

hIFNγpg/ml
MAb10501 (nM)

Hình 3(C)

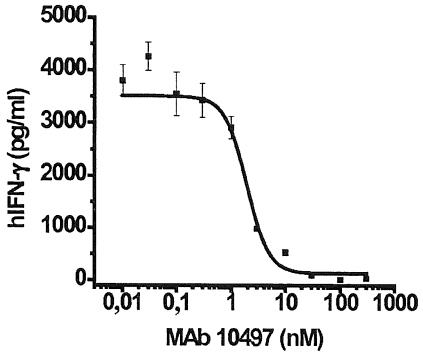

hIFNγ (pg/ml)
1200
1000
800
600
400
200
0
1E-4 1E-3 0,01 0,1 1 10 100
MOR13341 (nM)
hIL18BPa-Fc
MOR13342 (nM)
MOR13347 (nM)
MOR13361 (nM)
MOR13363 (nM)

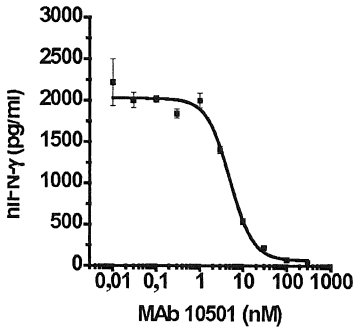
Hình 3(D)

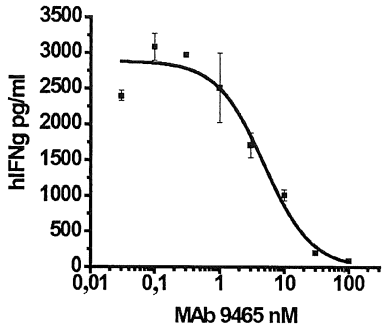

1000
800
600
400
200
0
hIFNγ (pg/ml)
IL-18BPa-Fc
1E-5 1E-4 1E-3 0,01 0,1 1 10 100
MOR09464_N30K (nM)

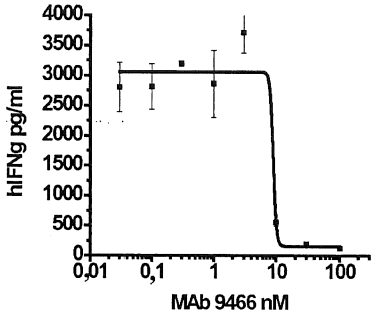

500
400
300
200
100
0
hIFN-γ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
1E-4 1E-3 0,01 0,1 1 10 100 1000
MOR10222_N30S_M54I (nM)

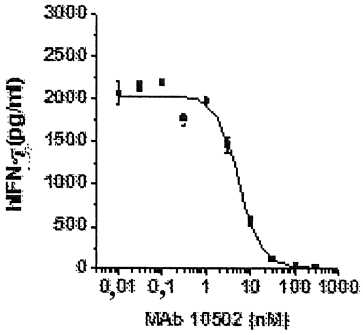
Hình 4(A)


hIFN-γ (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10497 (nM)

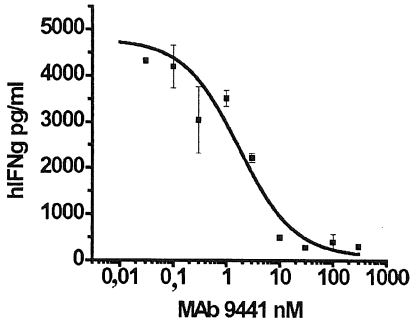

hIFN-γ (pg/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10501 (nM)

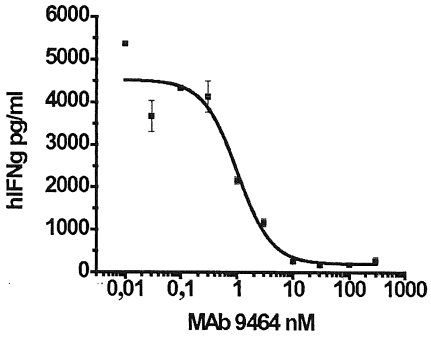

hIFNg pg/ml
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01 0,1 1 10 100
MAb 9465 nM

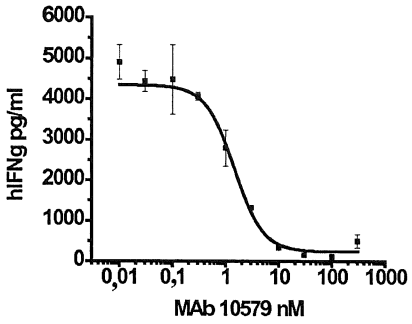

hIFNg pg/ml
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01 0,1 1 10 100
MAb 9466 nM

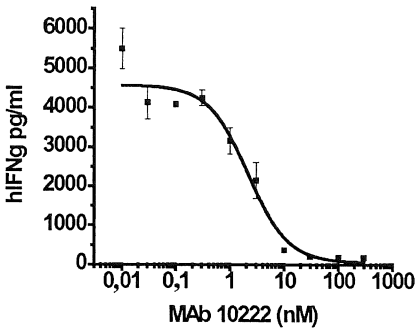

hIFN-γ (pg/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10502 (nM)

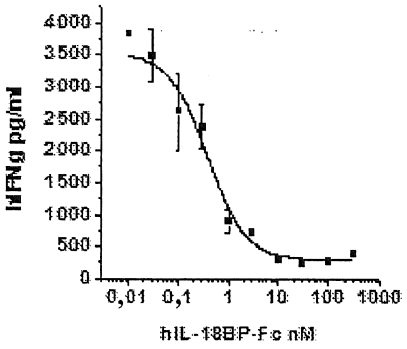
Hình 4(B)


hIFNg pg/ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 9441 nM

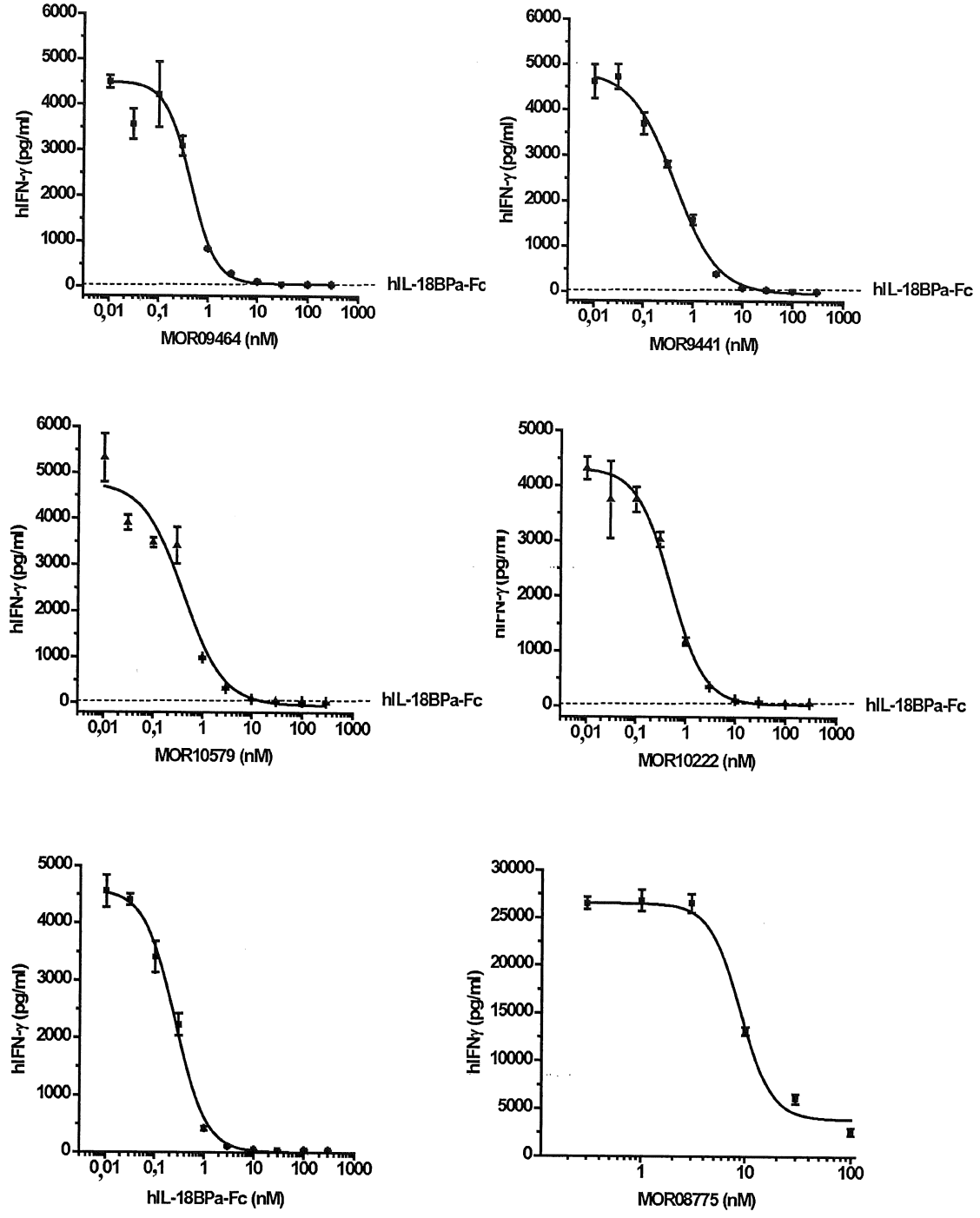

hIFNg pg/ml
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 9464 nM


hIFNg pg/ml
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10579 nM

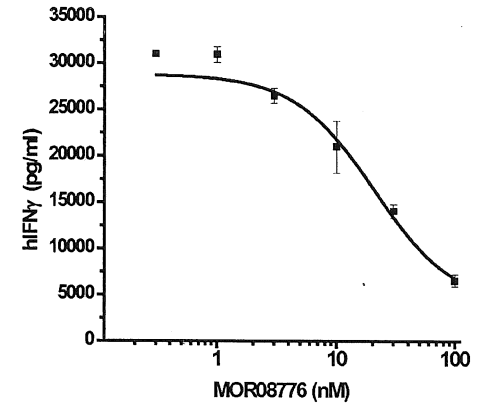

hIFNg pg/ml
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10222 (nM)

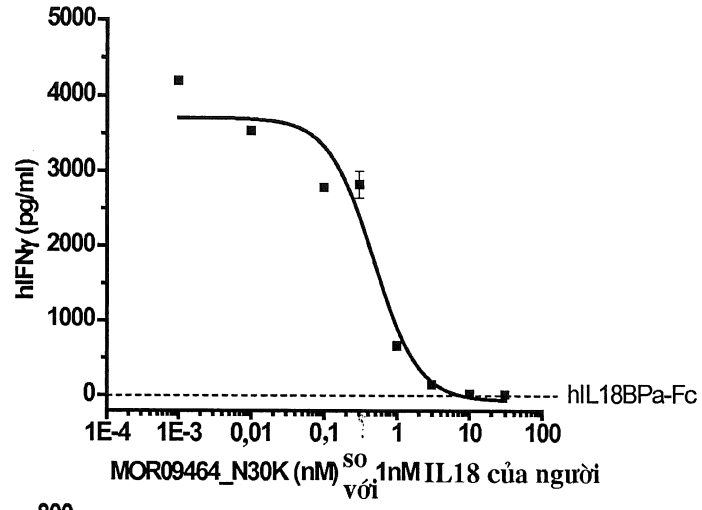

hIFNg pg/ml
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
hIL-18BP-Fc nM

Hình 5(A)

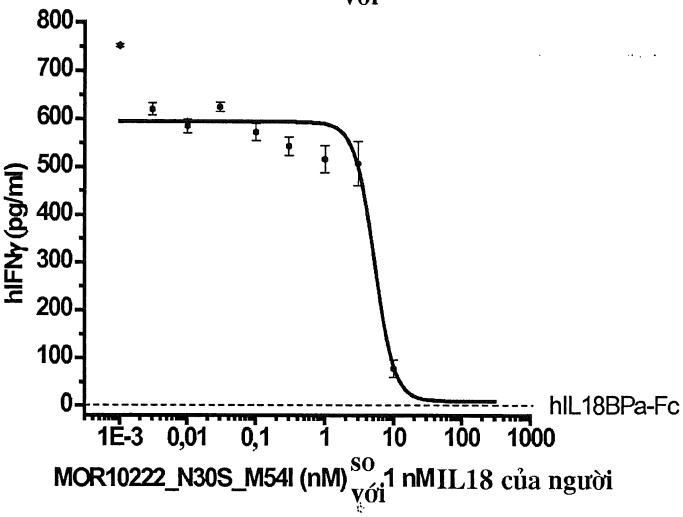

hIFN-γ (pg/ml)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
hIL-18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR09464 (nM)
MOR9441 (nM)
MOR10579 (nM)
MOR10222 (nM)
hIL-18BPa-Fc (nM)
hIFNγ (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
MOR08775 (nM)

Hình 5(B)



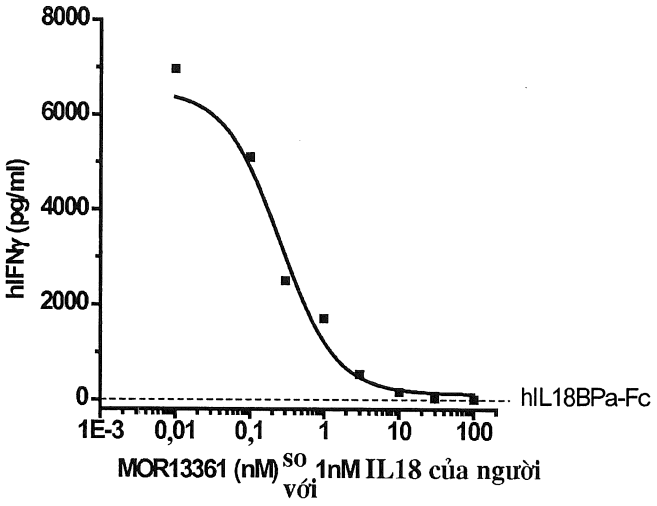


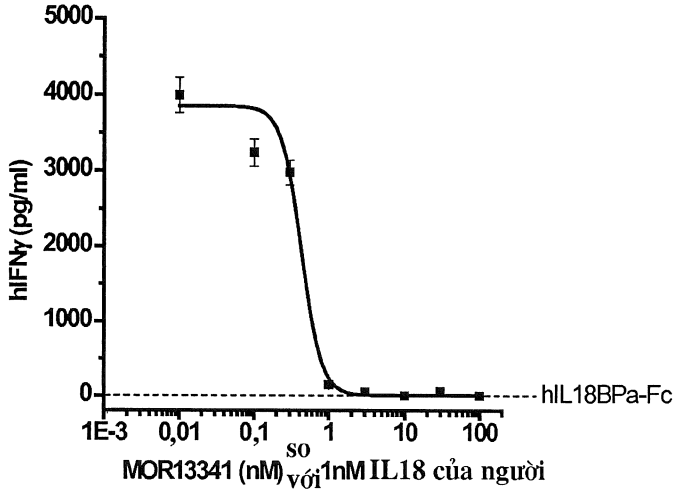
so với 1nM IL18 của người



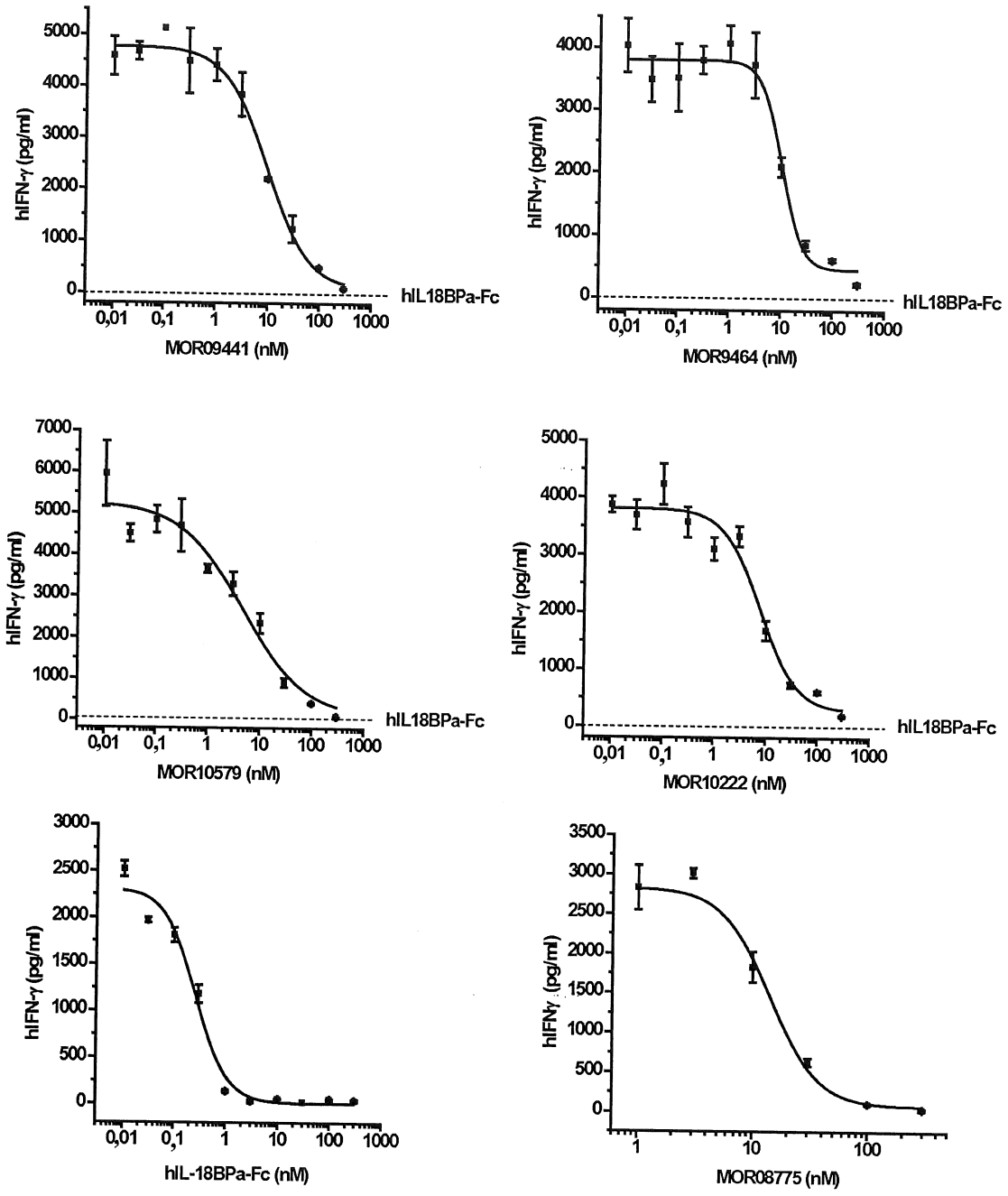
so với 1 nM IL18 của người

Hình 5(C)

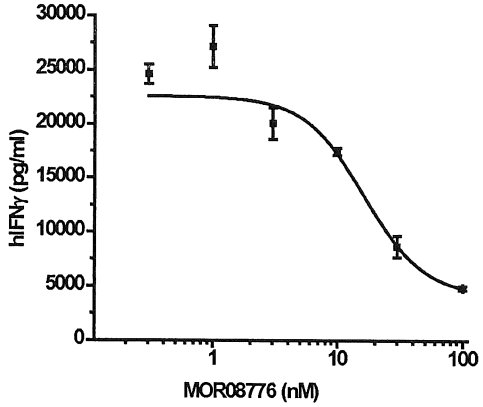

8000
6000
4000
2000
0
hIFNγ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
1E-3
0,01
0,1
1
10
100
MOR13361 (nM)
so với 1nM IL18 của người

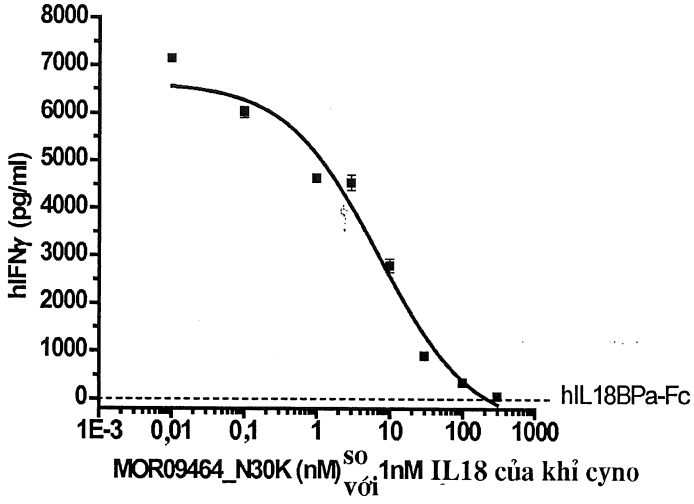

5000
4000
3000
2000
1000
0
hIFNγ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
1E-3
0,01
0,1
1
10
100
MOR13341 (nM)
so với 1nM IL18 của người

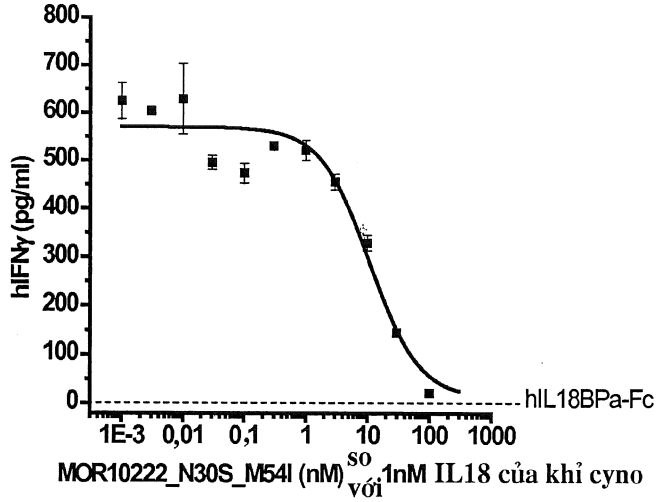
Hình 6(A)


hIFN-γ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
MOR09441 (nM)
MOR9464 (nM)
MOR10579 (nM)
MOR10222 (nM)
hIL-18BPa-Fc (nM)
MOR08775 (nM)

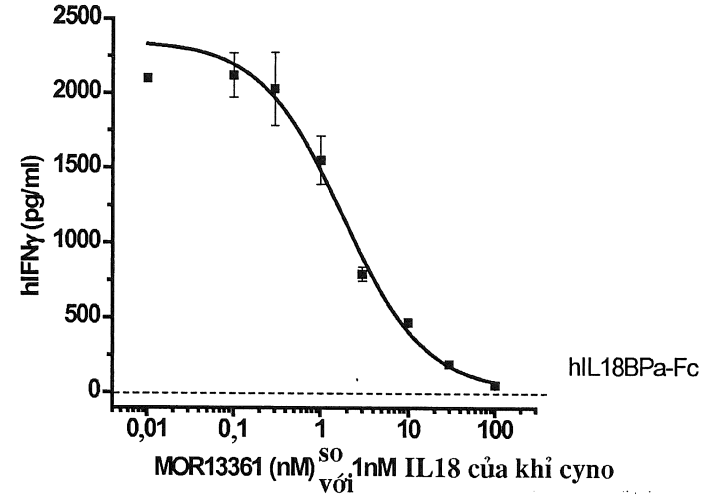
Hình 6(B)

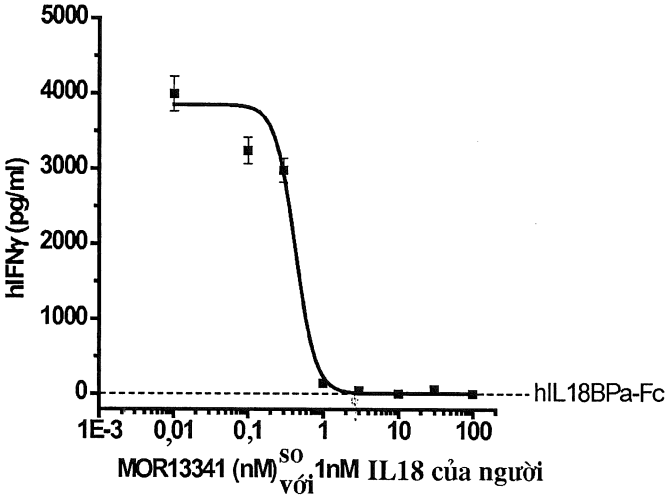

hIFNγ (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
1
10
100
MOR08776 (nM)


hIFNγ (pg/ml)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
hIL18BPa-Fc
1E-3
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR09464_N30K (nM)
so với 1nM IL18 của khỉ cyno

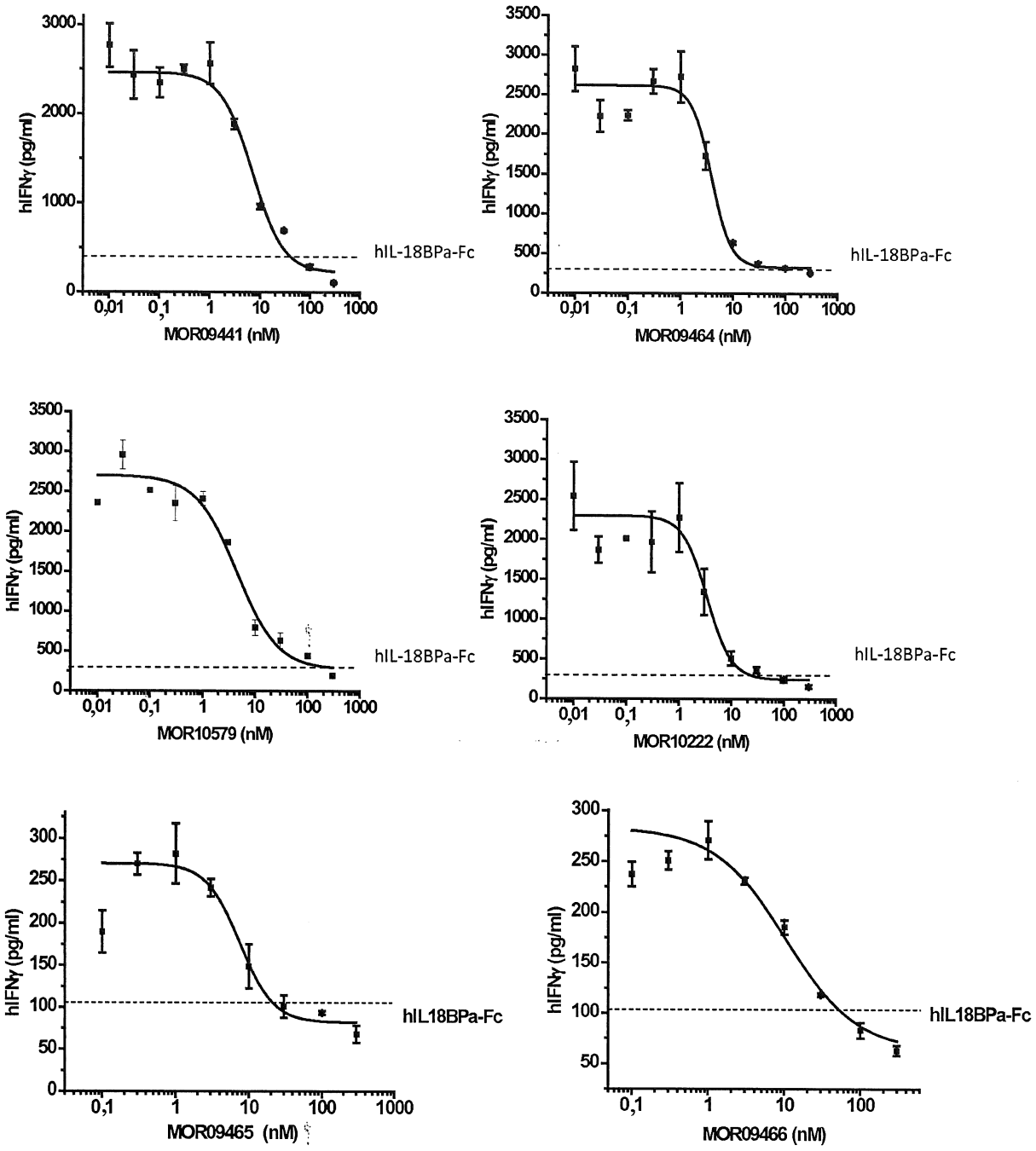

hIFNγ (pg/ml)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
hIL18BPa-Fc
1E-3
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR10222_N30S_M54I (nM)
so với 1nM IL18 của khỉ cyno

Hình 6(C)

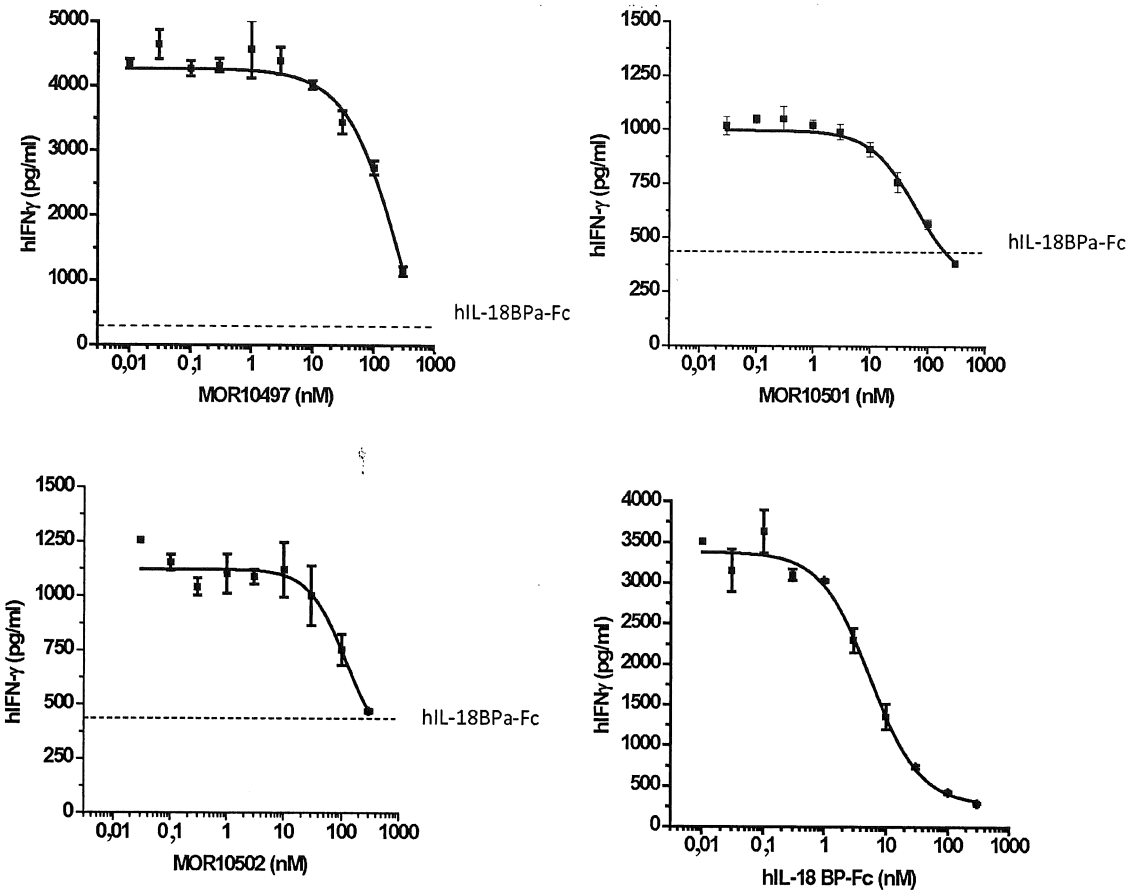

2500
2000
1500
1000
500
0
hIFNγ (pg/ml)
0,01
0,1
1
10
100
hIL18BPa-Fc
MOR13361 (nM) so với 1nM IL18 của khỉ cyno


5000
4000
3000
2000
1000
0
hIFNγ (pg/ml)
1E-3
0,01
0,1
1
10
100
hIL18BPa-Fc
MOR13341 (nM) so với 1nM IL18 của người

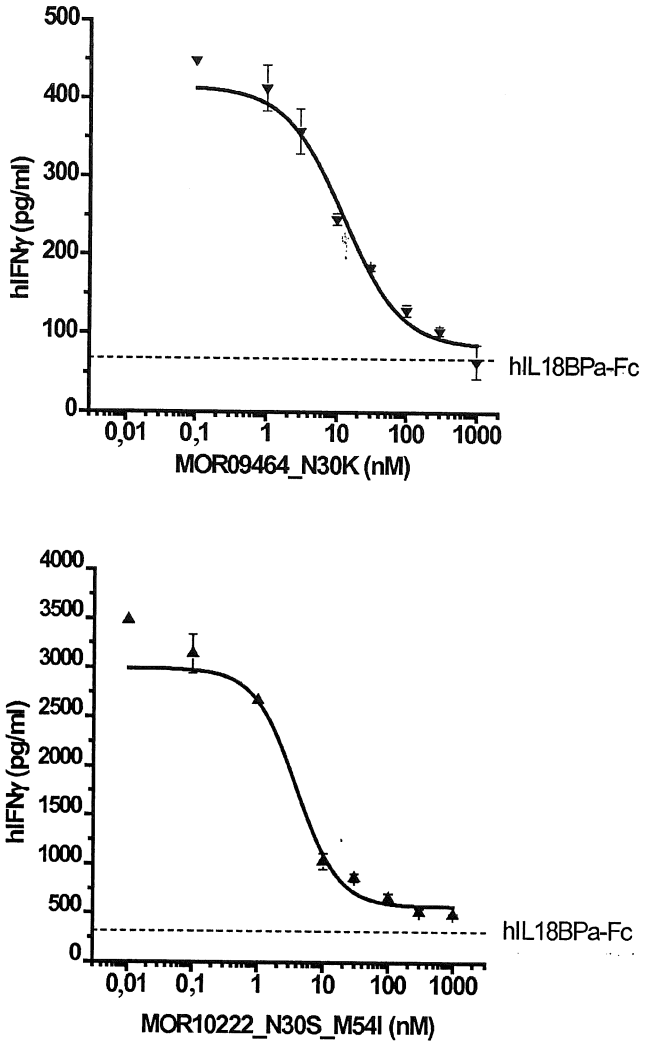
Hình 7(A)


hIFNγ (pg/ml)
MOR09441 (nM)
hIL-18BPa-Fc
MOR09464 (nM)
MOR10579 (nM)
MOR10222 (nM)
MOR09465 (nM)
hIL18BPa-Fc
MOR09466 (nM)

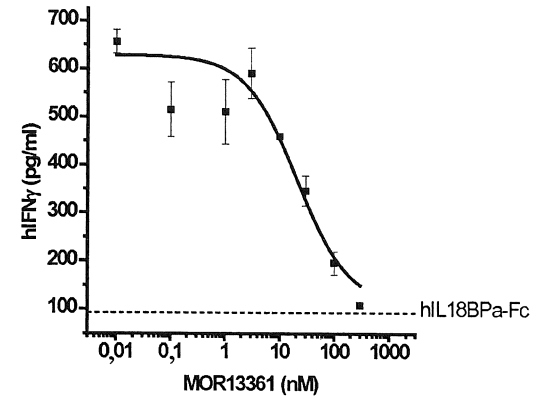
Hình 7(B)

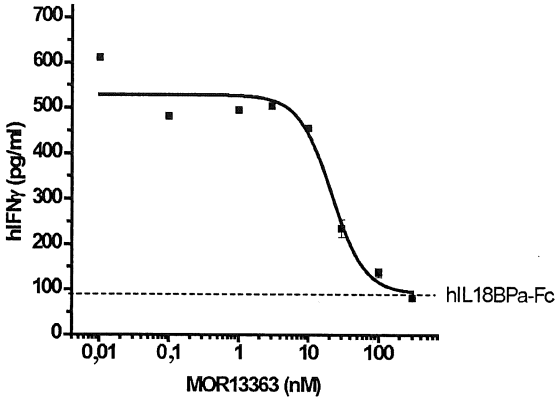

hIFNγ (pg/ml)
MOR10497 (nM)
hIL-18BPa-Fc
hIFN-γ (pg/ml)
MOR10501 (nM)
hIL-18BPa-Fc
hIFN-γ (pg/ml)
MOR10502 (nM)
hIL-18BPa-Fc
hIFNγ (pg/ml)
hIL-18 BP-Fc (nM)

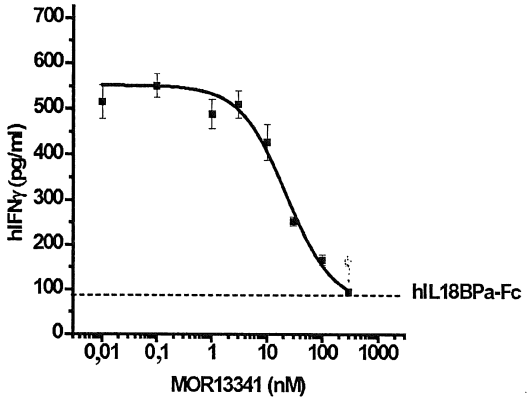
Hình 7(C)


hIFNγ (pg/ml)
500
400
300
200
100
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR09464_N30K (nM)
hIL18BPa-Fc
hIFNγ (pg/ml)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR10222_N30S_M54I (nM)
hIL18BPa-Fc

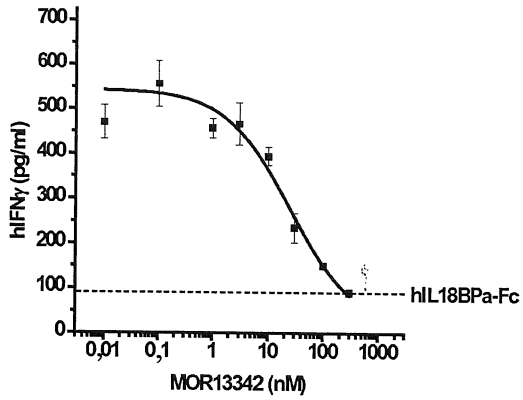
Hình 7(D)

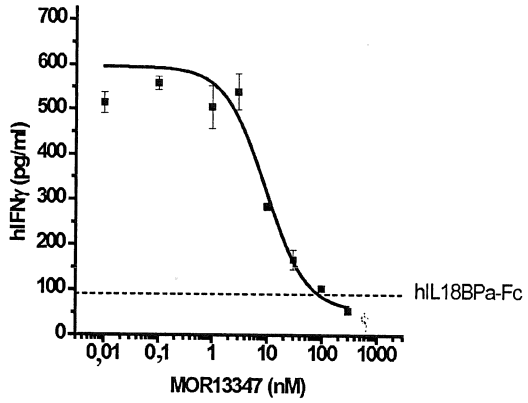

hIFNγ (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
hIL18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13361 (nM)


hIFNγ (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
hIL18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
MOR13363 (nM)

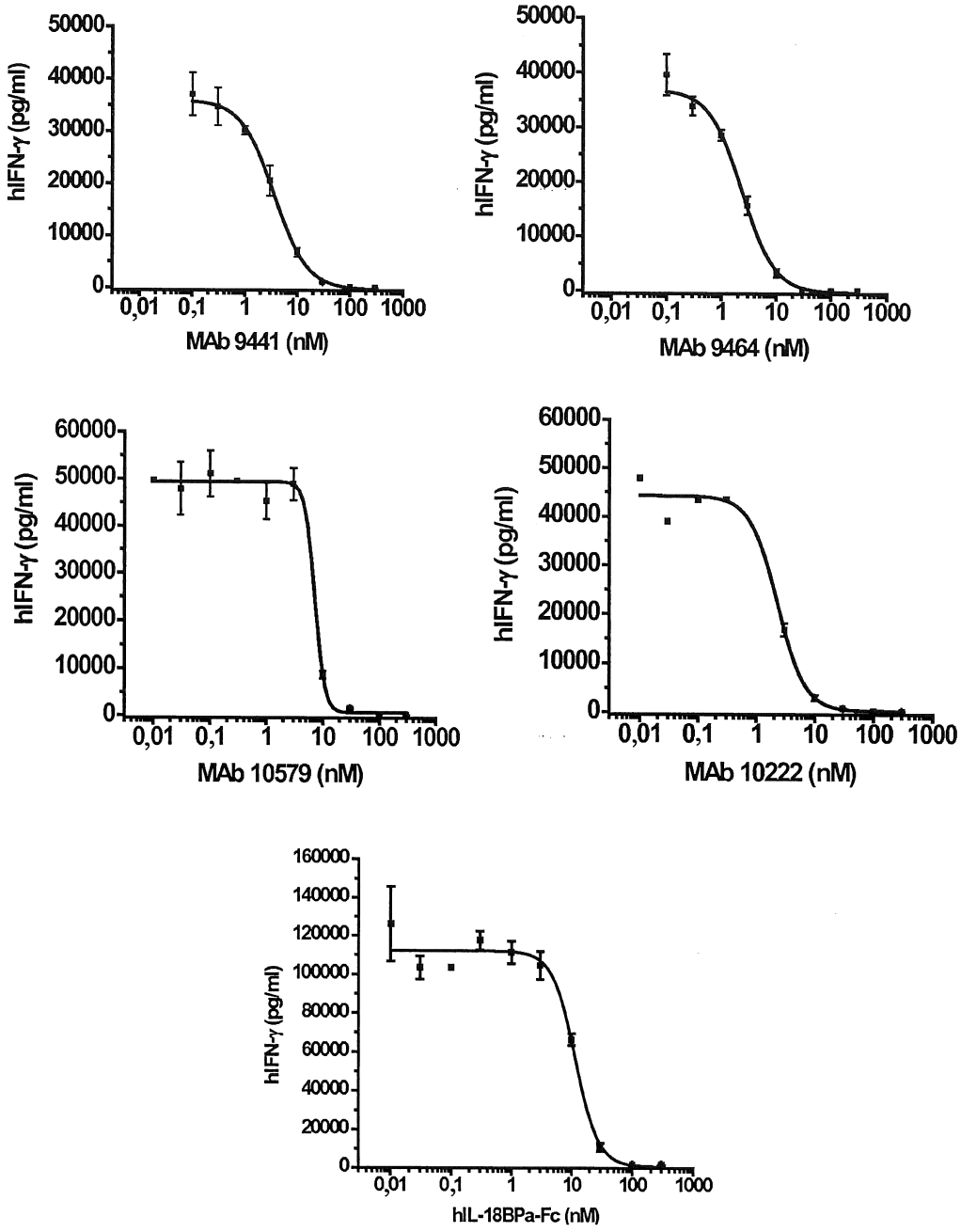

hIFNγ (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
hIL18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13341 (nM)

Hình 7(E)

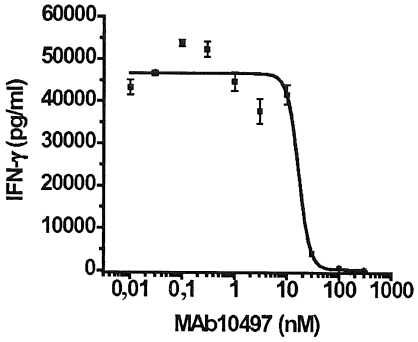

700
600
500
400
300
200
100
0
hIFNγ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13342 (nM)

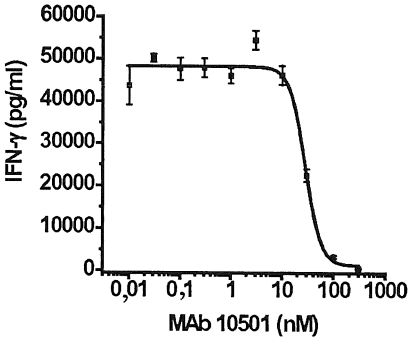

700
600
500
400
300
200
100
0
hIFNγ (pg/ml)
hIL18BPa-Fc
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13347 (nM)

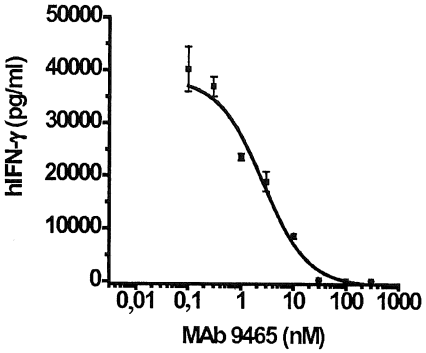
Hình 8(A)

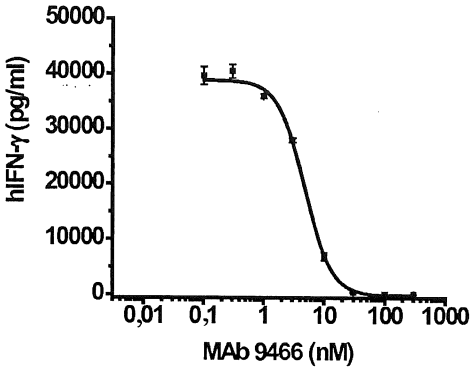

hIFN-γ (pg/ml)
MAb 9441 (nM)
MAb 9464 (nM)
MAb 10579 (nM)
MAb 10222 (nM)
hIL-18BPa-Fc (nM)

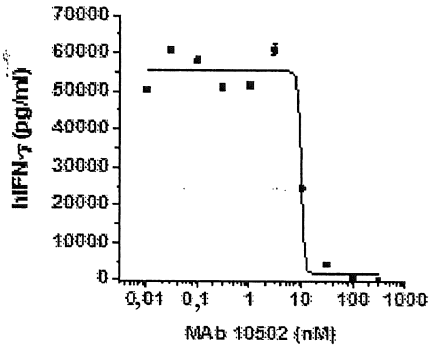
Hình 8(B)


IFN-γ (pg/ml)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb10497 (nM)

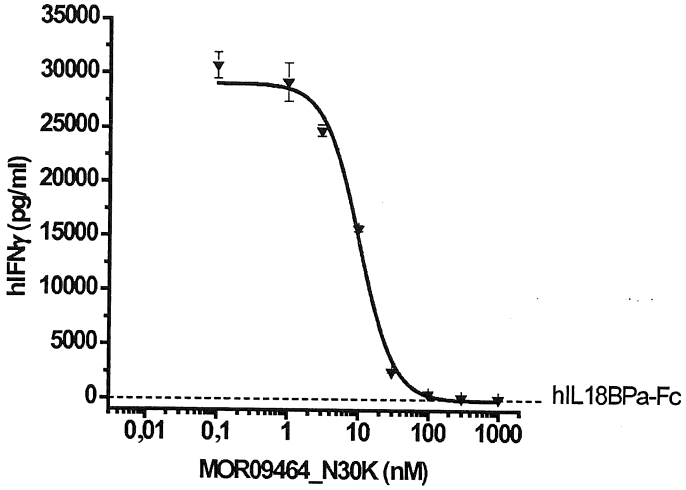

IFN-γ (pg/ml)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10501 (nM)

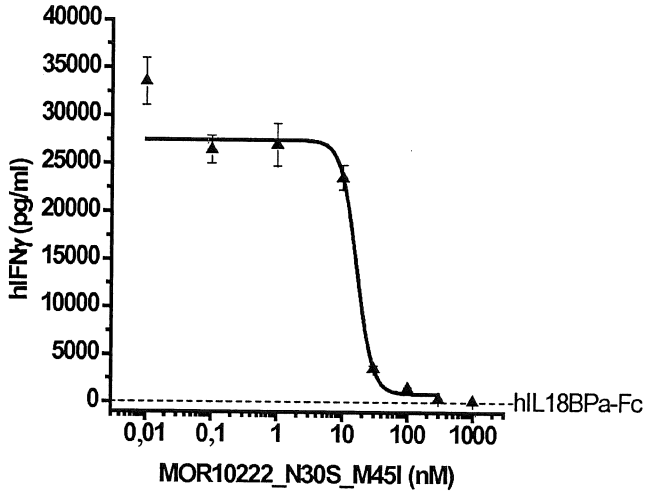

hIFN-γ (pg/ml)
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 9465 (nM)


hIFN-γ (pg/ml)
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 9466 (nM)

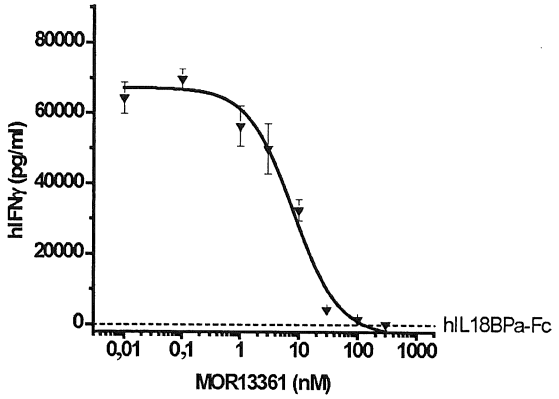

hIFN-γ (pg/ml)
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,01 0,1 1 10 100 1000
MAb 10502 (nM)

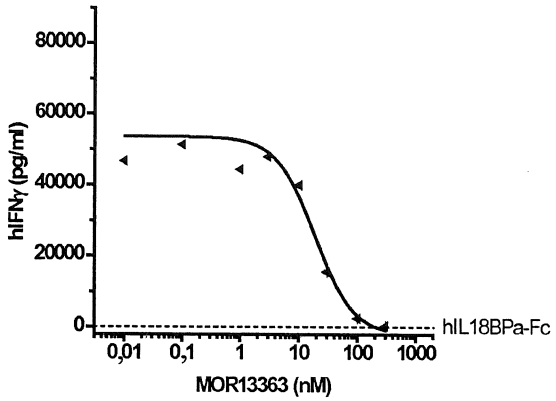
Hình 8(C)

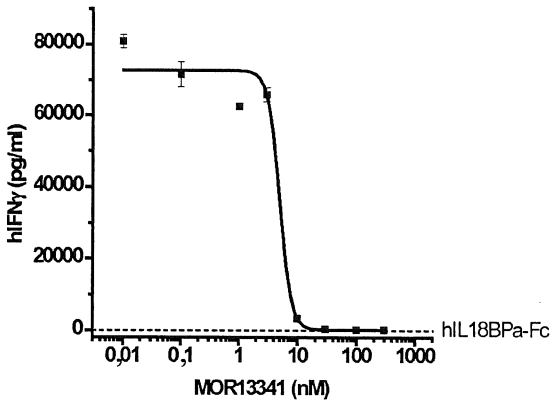

35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
hIFNγ (pg/ml)
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR09464_N30K (nM)
hIL18BPa-Fc


40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
hIFNγ (pg/ml)
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR10222_N30S_M45I (nM)
hIL18BPa-Fc

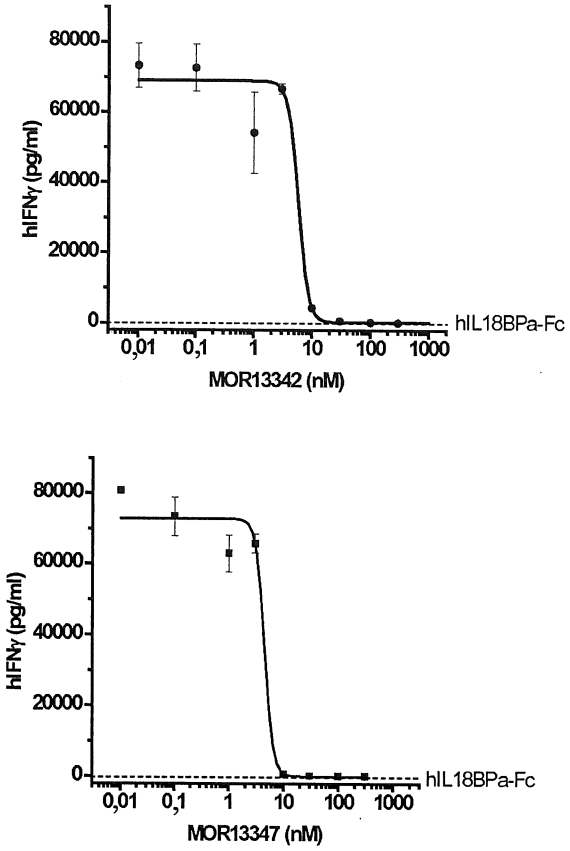
Hình 8(D)


hIFNγ (pg/ml)
80000
60000
40000
20000
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13361 (nM)
hIL18BPa-Fc

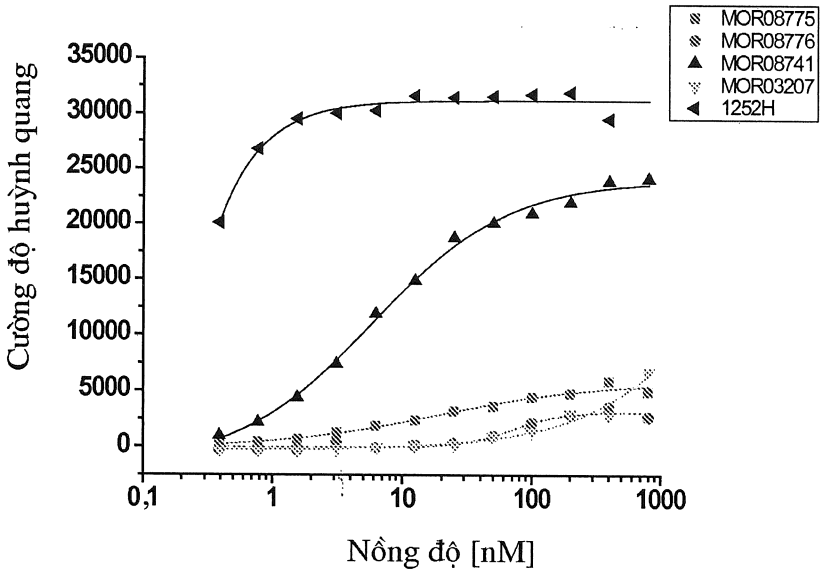

hIFNγ (pg/ml)
80000
60000
40000
20000
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13363 (nM)
hIL18BPa-Fc


hIFNγ (pg/ml)
80000
60000
40000
20000
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13341 (nM)
hIL18BPa-Fc

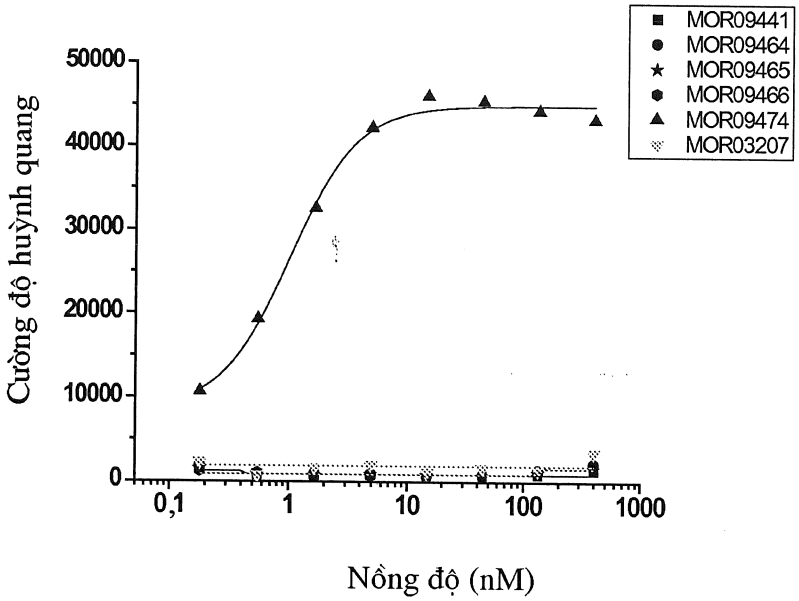
Hình 8(E)


80000
60000
40000
20000
0
hIFNγ (pg/ml)
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13342 (nM)
hIL18BPa-Fc
80000
60000
40000
20000
0
hIFNγ (pg/ml)
0,01
0,1
1
10
100
1000
MOR13347 (nM)
hIL18BPa-Fc

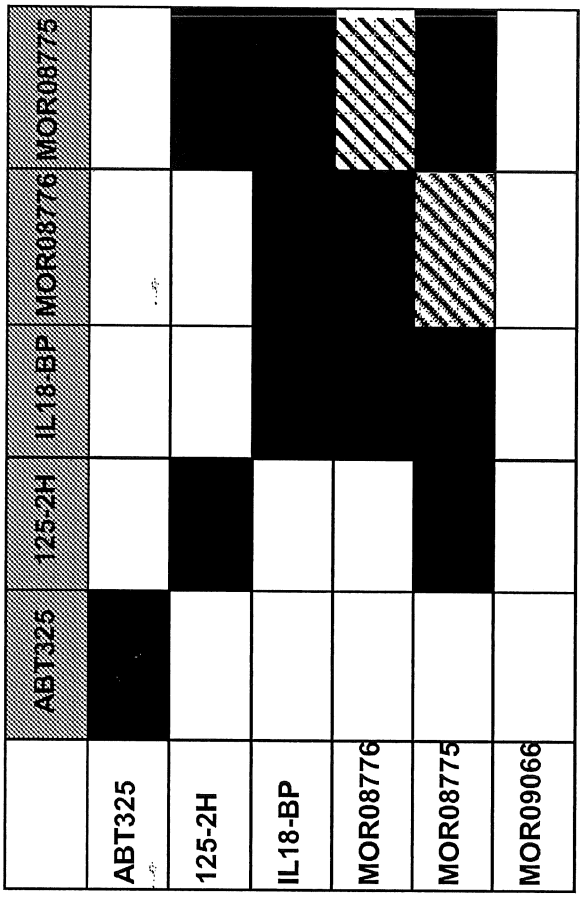
Hình 8(A)


MOR08775
MOR08776
MOR08741
MOR03207
1252H
Cường độ huỳnh quang
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ [nM]

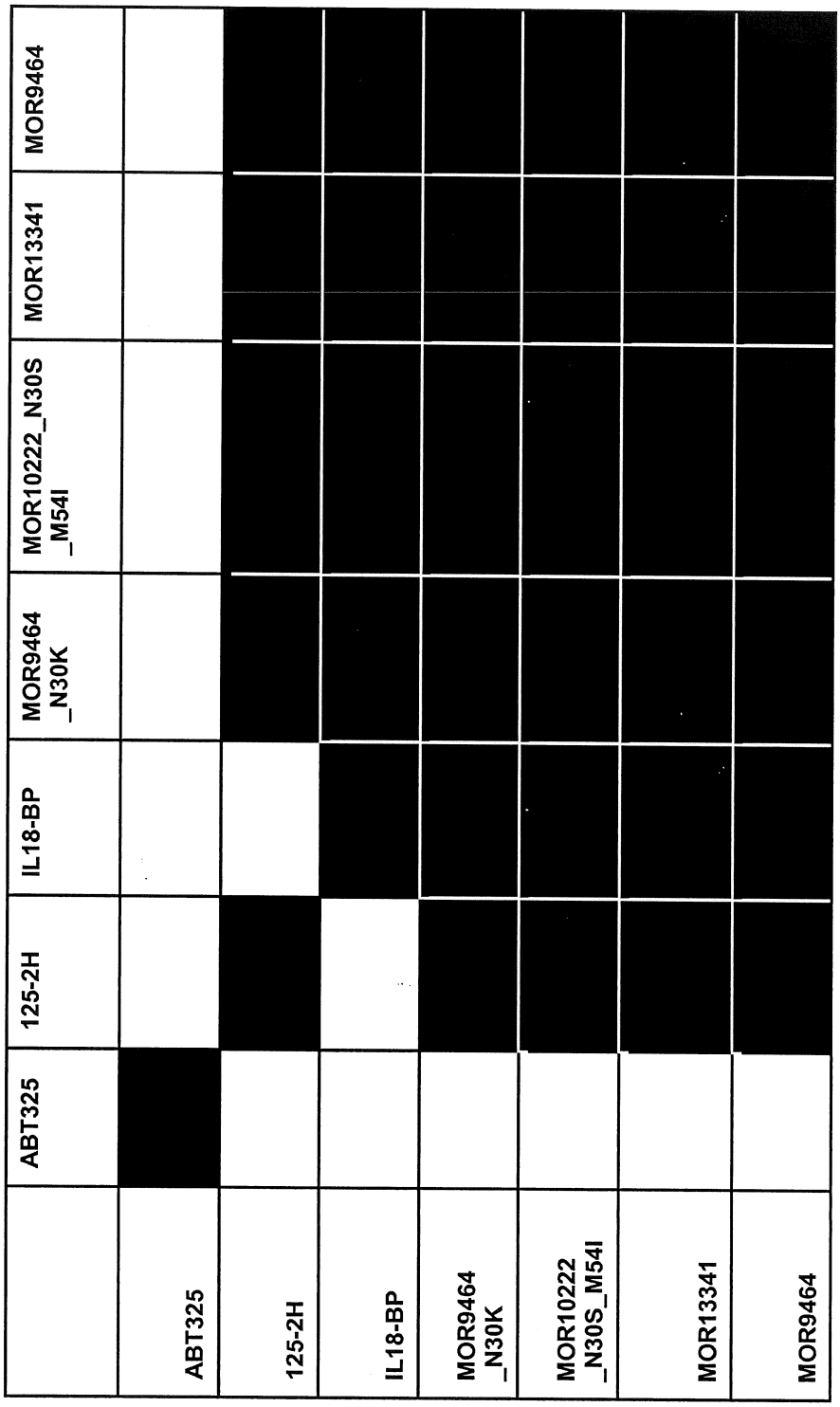
Hình 9(B)


MOR09441
MOR09464
MOR09465
MOR09466
MOR09474
MOR03207
Cường độ huỳnh quang
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ (nM)

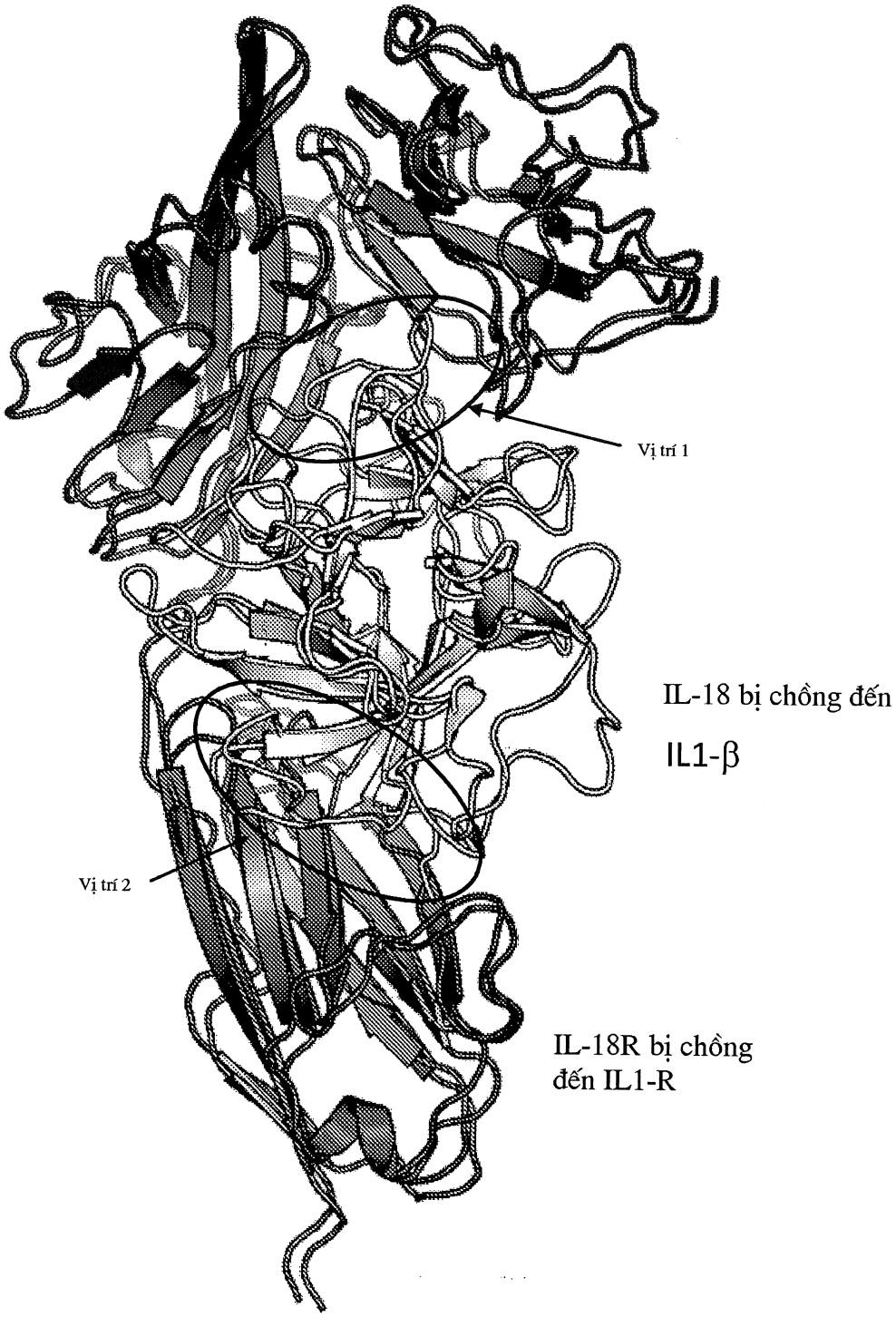
Hình 10(A)



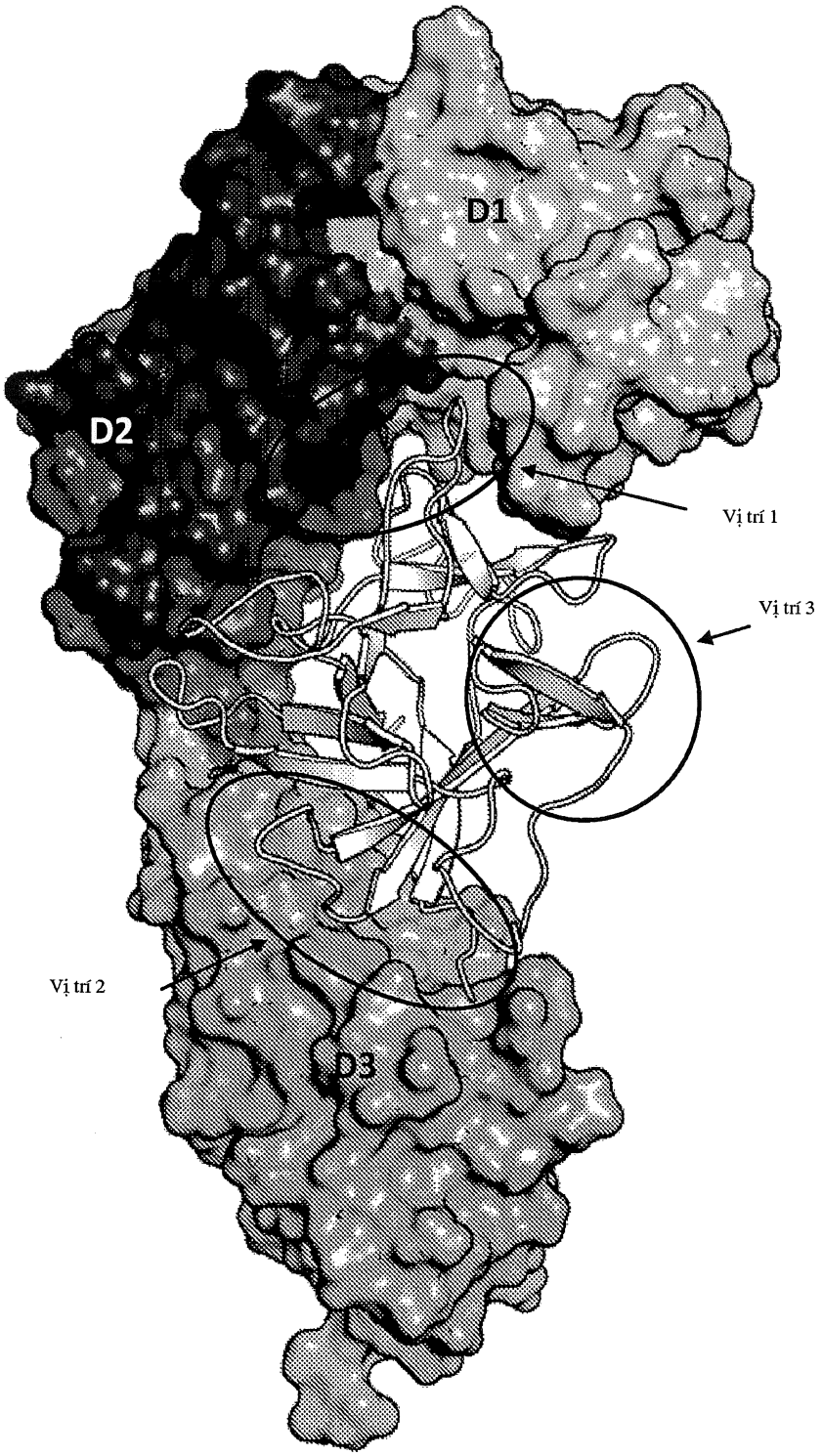
Hình 10(B)


ABT325
125-2H
IL18-BP
MOR9464 _N30K
MOR10222_N30S _M54I
MOR13341
MOR9464

Hình 11(A)



Hình 11(B)



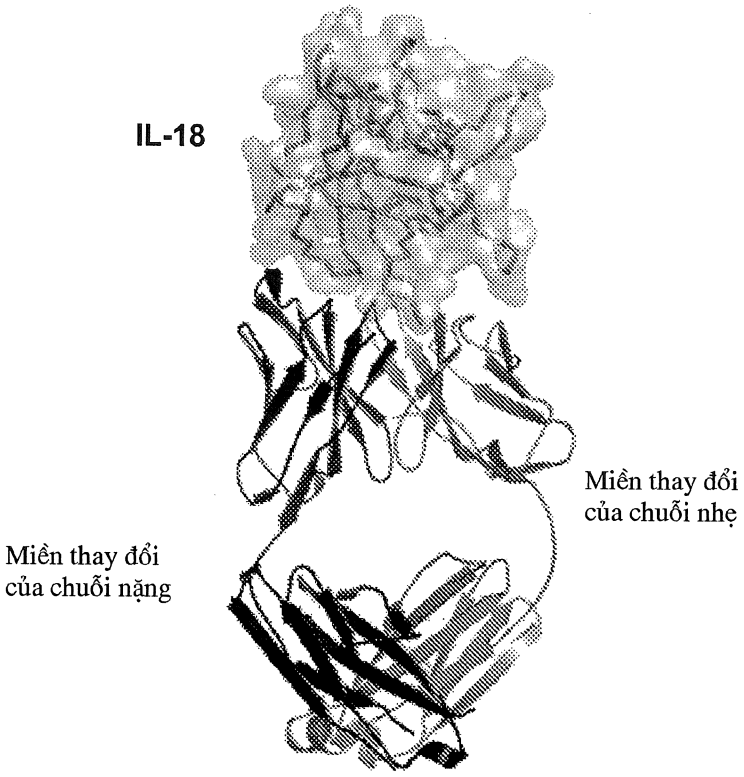
1) IL-18 của người	YFGK[40]LESKLSVIRN[50]LNDQVLFIDQ[60]GNRPLFEDMT[70]DSDCRDNAPR[80]TIFIISMYKD[90]SQPRGMAVTI[100]SVKCENKI
2) Kim et all	E I M K M
3) Krumm et all	YFG L K I MYKD[90]S PRGMAV
4) IL-18Rα	K[40]L K R D M D R M
5) H/DxMS	MYKD[90]SQPRGMAVT

1) IL-18 của người	STL[110]SCENKIISFK[120]EMNPPDNIKD[130]TKSDIIFFQR[140]SVPGHDNKMQ[150]FESSSYEGYF[160]LACEKERDLF[170]KLILK
2) Kim et all	N QR[140]S DNKM
3) Krumm et all	N QR[140]S DN M
4) IL-18Rα	R D
5) H/DxMS	FK[120]EMNPPDNIKD[130]TKSDIIFFQR[140]SVPGHDNKMQ[150]FESSSYEGYF

1) IL-18 của người	KEDEL[180]GDRSIMFTVQ[190]NED
2) Kim et all	V N
3) Krumm et all	V
4) IL-18Rα	
5) H/DxMS	

Hình 12

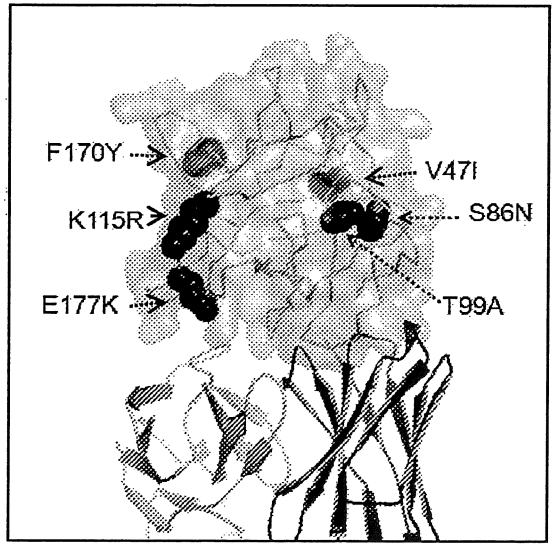
Hình 13



	47	86	99	115
IL-18 của người	YFGKLESKLS**V**IRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFII**S**MYKDSQPRGMAV**T**ISVKCEN**K**ISTLSCE			
IL-18 của khỉ cyno	YFGKLESKLS**I**IRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFII**N**MYKDSQPRGMAV**A**ISVKCEN**R**ISTLSCE			
	*	*	*	*

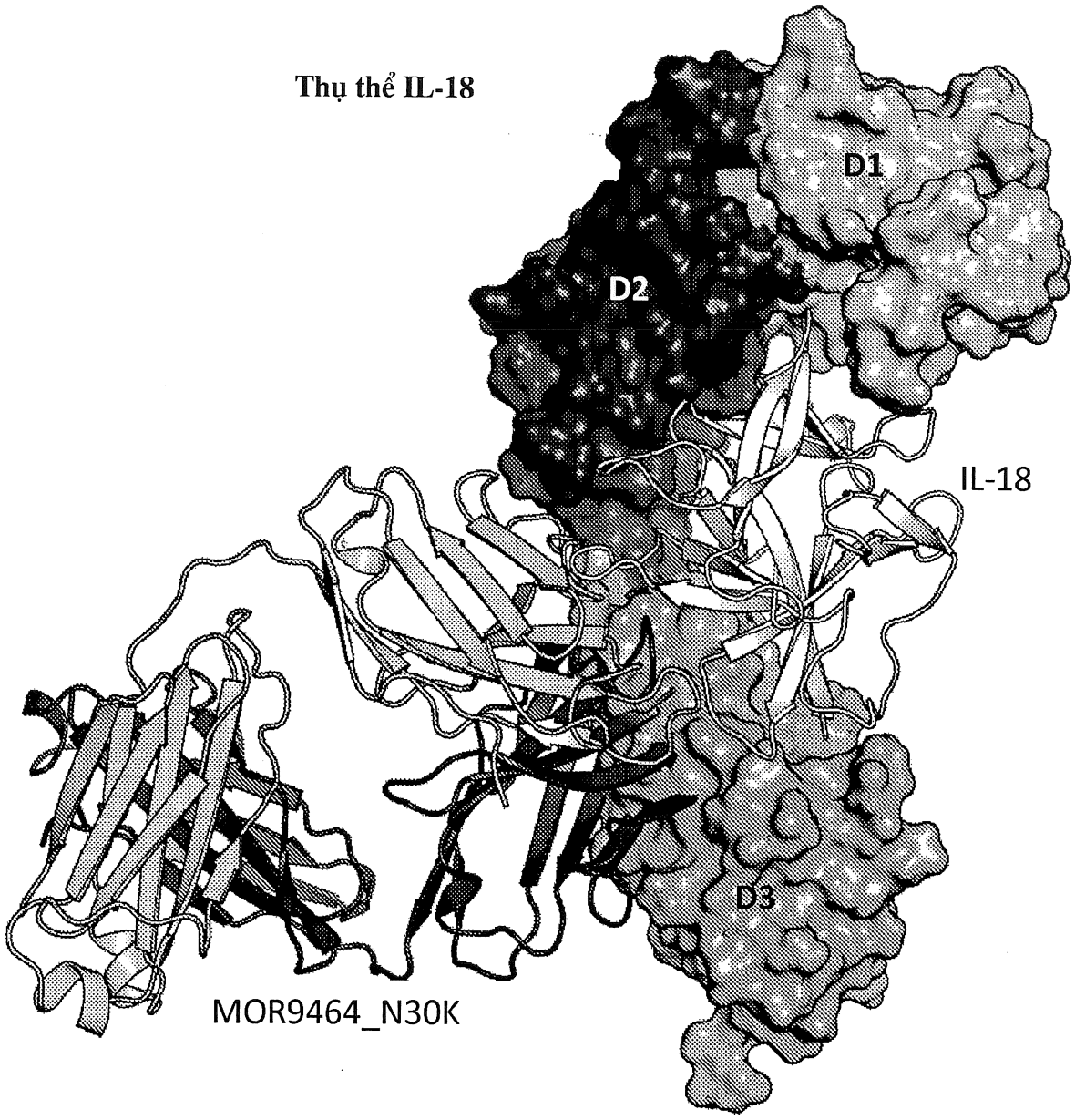
	170	177
IL-18 của người	NKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDL**F**KLILKK**E**DELGDRSIMFTVQNED	
IL-18 của khỉ cyno	NKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDL**Y**KLILKK**K**DELGDRSIMFTVQNED	
	*	*

Hình 14(A)

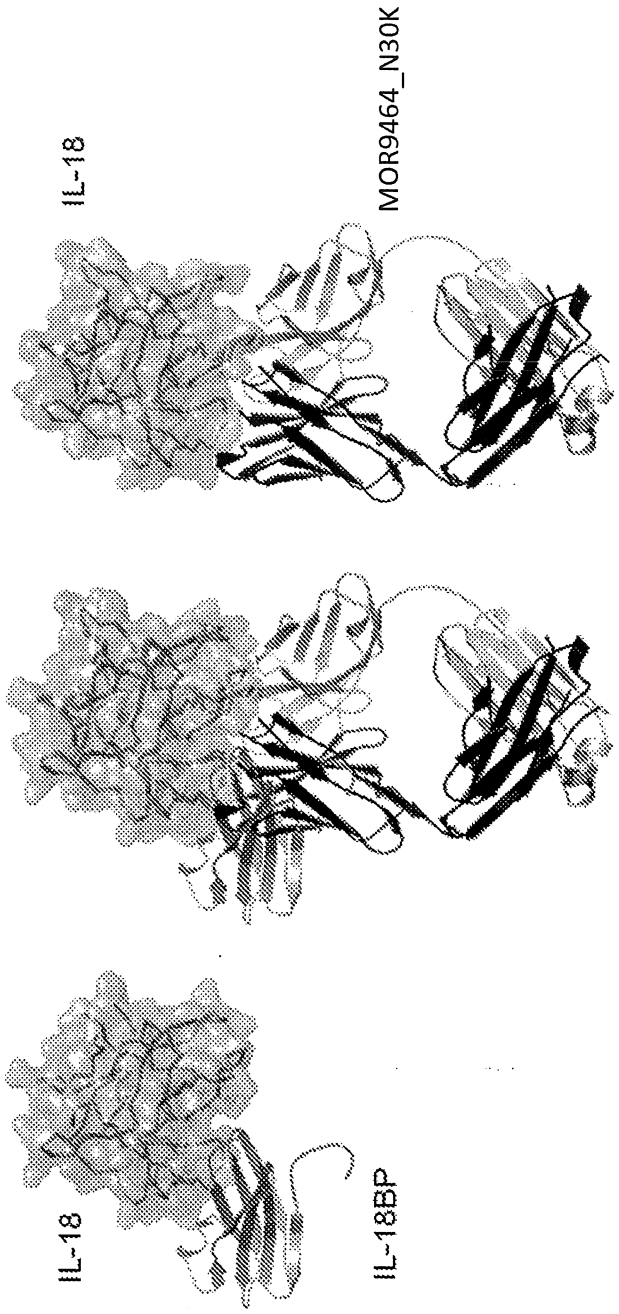


Hình 14(B)

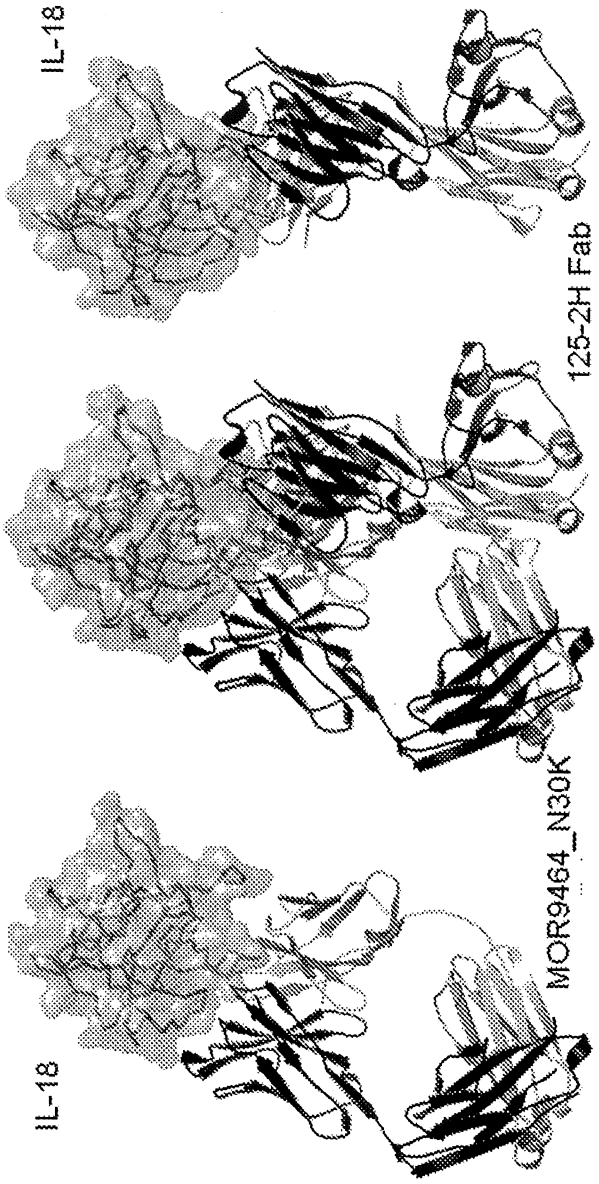
Hình 15



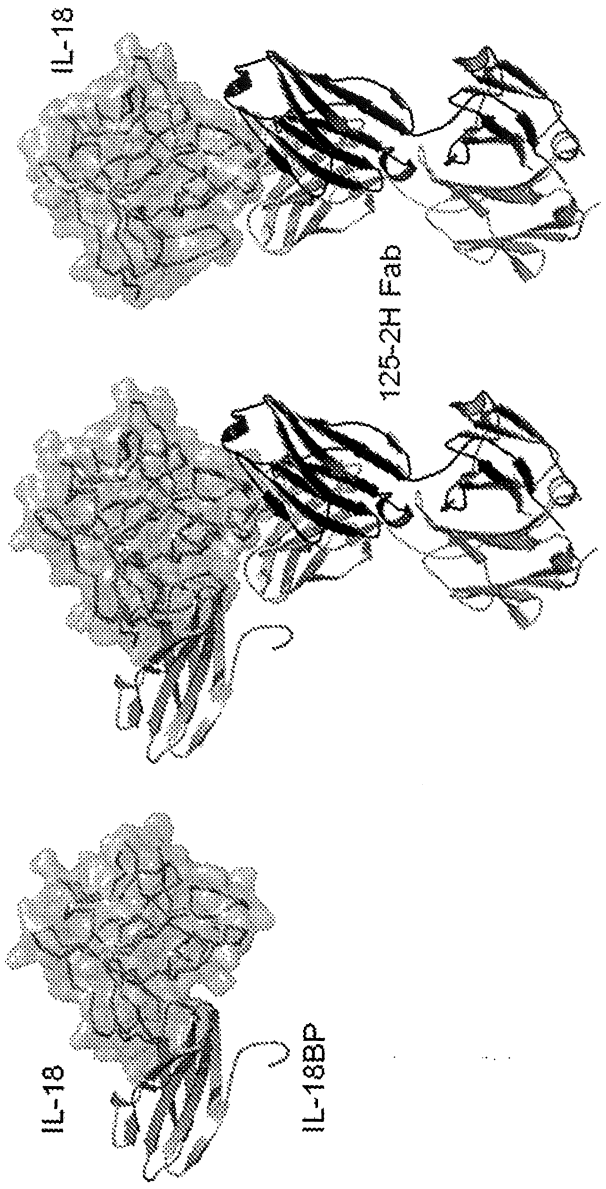
Hình 16



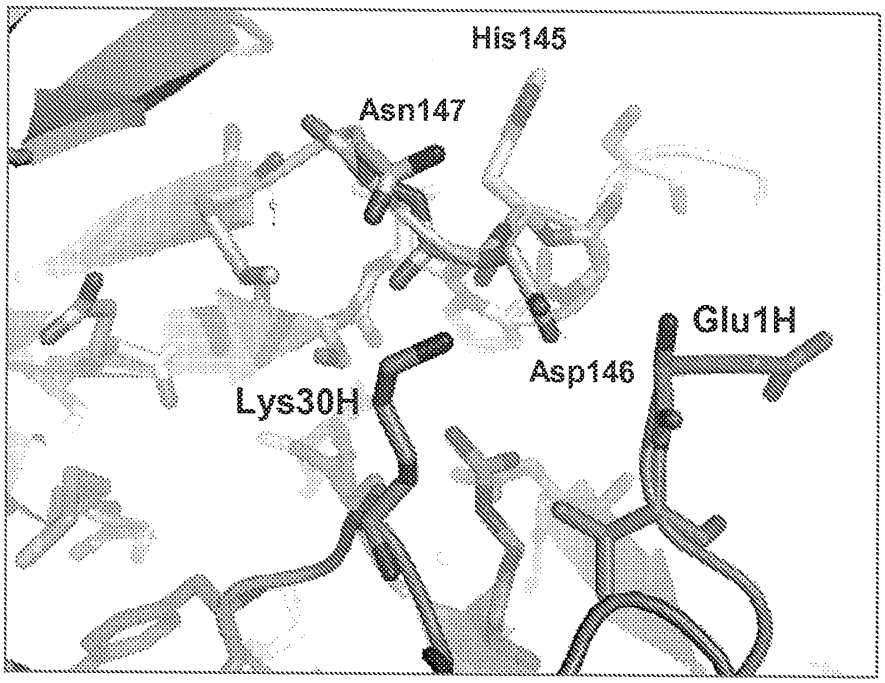
Hình 17



Hình 18



Hình 19



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> BARDROFF, MICHAEL OTTO
BRANNETTI, BARBARA
CAMPBELL, EMMA MICHELLE
DIEFENBACH-STREIBER, BEATE
EBERTH, ADINA
KUNZ, CHRISTIAN CARSTEN SILVESTER
MARSHALL, SYLWIA
RONDEAU, JEAN-MICHEL RENE
SCHLAEPPI, JEAN-MARC ALFRED
VAN HEEKE, GINO ANSELMUS

<120> KHÁNG THỂ HOÀN TOÀN CỦA NGƯỜI ĐƯỢC PHÂN LẬP, KHÁNG THỂ ĐÃ ĐƯỢC LÀM GIỐNG NHƯ CỦA NGƯỜI HOẶC KHÁNG THỂ KHẢM LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU IL-18 NHƯNG KHÔNG LIÊN KẾT PHỨC HỢP IL18/PROTEIN LIÊN KẾT IL-18, PHƯƠNG PHÁP TẠO RA KHÁNG THỂ NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> PAT055256-US-NP

<140> 14/017,561
<141> 2013-09-04

<150> 61/697,981
<151> 2012-09-07

<160> 264

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1
Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met
1 5 10 15

Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn
20 25 30

Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile
35 40 45

Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro
50 55 60

Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg
65 70 75 80

Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met

85 90 95

Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys
100 105 110

Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile
115 120 125

Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly
130 135 140

His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe
145 150 155 160

Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys
165 170 175

Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu
180 185 190

Asp

<210> 2
<211> 193
<212> PRT
<213> Macaca sp.

<400> 2
Met Ala Ala Glu Pro Ala Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met
1 5 10 15

Lys Pro Ile Asp Ser Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn
20 25 30

Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Ile Ile
35 40 45

Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro
50 55 60

Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg
65 70 75 80

Thr Ile Phe Ile Ile Asn Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met
85 90 95

Ala Val Ala Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys
100 105 110

Glu Asn Arg Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile
115 120 125

Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly
130 135 140

His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe
145 150 155 160

Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Tyr Lys Leu Ile Leu Lys Lys
165 170 175

Lys Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu
180 185 190

Asp

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 3
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 4
Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 5
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 6
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr Val Asn
1 5 10

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 7
Arg Asn Asn His Arg Pro Ser
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 8
Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr Val
1 5 10

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 9
Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 10
Trp Ile Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu Thr Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 11
Asn Ile Ile Pro His Tyr Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 12
Asn Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 13
Asn Ile Ile Pro Ile Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 14
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 15
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttcaag tcctacgcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcaat attatcccta tgaccggtca gacctactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagccgcc 300

tatcaccccc tggtgttcga taactggggt cagggcaccc tggtcaccgt gtctagc 357

<210> 16
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
85 90 95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 17
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 17
gatatcgtcc tgactcagcc ccctagcgtc agcggcgctc ccggtcagag agtgactatt 60

agctgtagcg gctctagctc taatatcggt aatcactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccctaagct gctgatctat agaaacaatc accggcctag cggcgtgccc 180

gataggttta gcggatctaa gtcaggcact agcgctagtc tggctatcac cggactgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgtcag tcctgggact atagcggctt tagcaccgtg 300

ttcggcggag gcactaagct gaccgtgctg 330

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 18

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

<210> 19
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 19

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttctct agctacgcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcaat attatcccta tcaccggtca gacctactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagccgcc 300

tatcaccccc tggtgttcga taactggggt cagggcaccc tggtcaccgt gtctagc 357

<210> 20
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 20
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
85 90 95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 21
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 21
cagtcagtcc tgactcagcc ccctagcgct agtggcaccc ctggtcagag agtgactatt 60

agctgtagcg gctctagctc taatatcggt aatcactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccctaagct gctgatctat agaaacaatc accggcctag cggcgtgccc 180

gataggttta gcggatctaa gtcagggact agcgctagtc tggctattag cggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgtcag tcctgggact atagcggctt tagcaccgtg 300

ttcggcggag gcactaagct gaccgtgctg 330

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 23
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttatggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 24
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 24
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta 330

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu Thr Phe Tyr Ala Gln Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 26
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggctgg atcaaccctt tctacatcgg cgagacattc 180

tacgcccaga agttccaggg cagagtcacc atcaccgccg acgagtccac ctccaccgcc 240

tacatggagc tgtcctccct gcggtcagag gacaccgccg tgtactactg cgccagggcc 300

gcctaccacc ctctggtgtt cgacaactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgtcctcc 360

<210> 27
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 27
gatatcgtgc tgacccagcc tccttctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcac cggcctgcag 240

tccgaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctcaaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg 330

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 29
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccta tgaccggcca gacctactac 180

gcccagaagt tccagggcag agtcaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtcagaggac accgccgtgt actactgcgc cagggccgcc 300

taccaccctc tggtgttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 30
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 30
gacatcgtgc tgacacagcc tccctctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcac cggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg 330

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo polypeptit: tổng hợp

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

Gly Asn Ile Ile Pro His Tyr Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 32
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat attattcctc attatggttt tgcttattat 180

gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 33
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 33
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta 330

<210> 34
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 35
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat attattcctt attctggttt tgcttattat 180

gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 36
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 36
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta 330

<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 37

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu Thr Phe Tyr Ala Gln Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 38
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggctgg atcaaccctt tctacatcgg cgagacattc 180

tacgcccaga agttccaggg cagagtcacc atcaccgccg acgagtccac ctccaccgcc 240

tacatggagc tgtcctccct gcggtcagag gacaccgccg tgtactactg cgccagggcc 300

gcctaccacc ctctggtgtt cgacaactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgtcctcc 360

<210> 39
<211> 330

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 39
cagtccgtgc tgacccagcc tccttctgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tccgcctccc tggccatctc tggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg 330

<210> 40
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 41
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcca tctcttgggt gcgccaggct 120

cctggacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccta tgaccggcca gacctactac 180

gcccagaagt tccagggcag agtcaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtcagaggac accgccgtgt actactgcgc cagggccgcc 300

taccaccctc tggtgttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 42
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 42
cagtccgtgc tgacccagcc tccttctgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tccgcctccc tggccatctc tggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg 330

<210> 43
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 43

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 44
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 44
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60
agctgtaaag ctagtggcgg caccttcaag tcctacgcta ttagctgggt cagacaggcc 120
ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcaat attatcccta tgaccggtca gacctactac 180
gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagccgcc 300
tatcaccccc tggtgttcga taactggggt cagggcaccc tggtcaccgt gtctagcgct 360
agcactaagg gcccctccgt gttcctctg gcccttcca gcaagtctac ctccggcggc 420
acagctgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccctg agcctgtgac agtgtcctgg 480
aactctggcg ccctgacctc tggcgtgcac accttccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540
ctgtactccc tgtcctccgt ggtcacagtg ccttcaagca gcctgggcac ccagacctat 600
atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagcgggt ggagcctaag 660
tcctgcgaca agacccacac ctgtcctccc tgccctgctc ctgaagctgc tggcggccct 720
tctgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccctgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggatcctg aagtgaagtt caattggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcctc gggaggaaca gtacaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg cctgccccta tcgaaaagac aatctccaag 1020
gccaagggcc agcctaggga accccaggtg tacaccctgc cacccagccg ggaggaaatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 1140
gtggagtggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcctgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctgtactcc aaactgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgtctcc cggcaag 1347

<210> 45
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 45

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
85 90 95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 46
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 46
gatatcgtcc tgactcagcc ccctagcgtc agcggcgctc ccggtcagag agtgactatt 60

agctgtagcg gctctagctc taatatcggt aatcactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccctaagct gctgatctat agaaacaatc accggcctag cggcgtgccc 180

gataggttta gcggatctaa gtcaggcact agcgctagtc tggctatcac cggactgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgtcag tcctgggact atagcggctt tagcaccgtg 300

ttcggcggag gcactaagct gaccgtgctg ggtcagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 47
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

```
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

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

Lys

<210> 48
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 48
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccta tgaccggcca gacctactac 180

gcccagaagt tccagggcag agtcaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtcagaggac accgccgtgt actactgcgc cagggccgcc 300

taccaccctc tggtgttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctccgct 360

agcaccaagg gcccctccgt gttccctctg gcccccttcca gcaagtctac ctccggcggc 420

acagctgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccctg agcctgtgac agtgtcctgg 480

aactctggcg ccctgacctc tggcgtgcac accttccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcacagtg ccttcaagca gcctgggcac ccagacctat 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagcgggt ggagcctaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtcctccc tgccctgctc ctgaagctgc tggcggccct 720

tctgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggatcctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcctc gggaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg cctgccccta tcgaaaagac aatctccaag 1020

gccaagggcc agcctaggga accccaggtg tacaccctgc cacccagccg ggaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 1140

gtggagtggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcctgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctgtactcc aaactgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgtctcc cggcaag 1347

<210> 49
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 49
gacatcgtgc tgacacagcc tccctctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcac cggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggacagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 50
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

```
Gly Trp Ile Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu Thr Phe Tyr Ala Gln Lys
    50                  55                  60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala
65                  70                  75                  80

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

Cys Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

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

Gly Lys
    450
```

<210> 51
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 51
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggctgg atcaaccctt tctacatcgg cgagacattc 180

tacgcccaga agttccaggg cagagtcacc atcaccgccg acgagtccac ctccaccgcc 240

tacatggagc tgtcctccct gcggtcagag gacaccgccg tgtactactg cgccagggcc 300

gcctaccacc ctctggtgtt cgacaactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgtcctcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc tacctccggc 420

ggcacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ctgagcctgt gacagtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctctggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtcaca gtgccttcaa gcagcctggg cacccagacc 600

tatatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagcct 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct ccctgccctg ctcctgaagc tgctggcggc 720

ccttctgtgt tcctgttccc tccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggatc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgaaaa gacaatctcc 1020

aaggccaagg gccagcctag ggaaccccag gtgtacaccc tgccacccag ccgggaggaa 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtctaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaaactga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgtc tcccggcaag 1350

<210> 52
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 52
gatatcgtgc tgacccagcc tccttctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcac cggcctgcag 240

tccgaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctcaaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggacagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 53
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 53
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Met Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 54
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 54
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcca tctcttgggt gcgccaggct 120

cctggacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccta tgaccggcca gacctactac 180

gcccagaagt tccagggcag agtcaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtcagaggac accgccgtgt actactgcgc cagggccgcc 300

taccaccctc tggtgttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctccgct 360

agcaccaagg gcccctccgt gttccctctg gcccccttcca gcaagtctac ctccggcggc 420

acagctgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccctg agcctgtgac agtgtcctgg 480

aactctggcg ccctgacctc tggcgtgcac accttccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcacagtg ccttcaagca gcctgggcac ccagacctat 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagcgggt ggagcctaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtcctccc tgccctgctc ctgaagctgc tggcggccct 720

tctgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggatcctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcctc gggaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg cctgccccta tcgaaaagac aatctccaag 1020

gccaagggcc agcctaggga accccaggtg tacaccctgc cacccagccg ggaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 1140

gtggagtggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcctgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctgtactcc aaactgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgtctcc cggcaag 1347

<210> 55
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 55
cagtccgtgc tgacccagcc tccttctgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tccgcctccc tggccatctc tggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggacagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 56
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 56

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Tyr	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Ala	Ala	Tyr	His	Pro	Leu	Val	Phe	Asp	Asn	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 57
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 57
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttatggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagcc 360

tccaccaagg gtccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 58
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 58
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 59
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 60
Ile Pro Met Thr Gly Gln
1 5

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 61
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 62
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 63
Arg Asn Asn
1

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 64
Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 65
Gly Gly Thr Phe Lys Ser Tyr
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 66
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 67

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 67
Ile Pro Ile Thr Gly Gln
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 68
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 69
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 69
Ser Gly Glu Gly Ser Asn
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 70
Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 71
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 71
Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
1 5

<210> 72
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 72
Asp Ser Ser
1

<210> 73
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 73
Tyr Ser Gly Phe Leu Phe
1 5

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 74
Thr Gly Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 75
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 75
Glu Ile Asn His Met Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 76
Glu Ile Trp His Ser Gly Pro Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 77
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 77
Glu Ile His Gly His Gly Phe Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 78
Glu Ile Gln Ser Pro Gly Tyr Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 79
Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 80
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 80
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 81
Ala Asn Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 82
Ser Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Ser Ile Val
1 5 10

<210> 83
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 83

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

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

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

Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	His	Met	Gly	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				

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

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

Cys	Ala	Arg	Thr	Thr	Arg	Tyr	Trp	Met	Ser	His	Ile	Leu	Ala	Tyr	Gly
			100					105					110		

Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 84
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 84

caggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagatca atcatatggg cattacctat 180

tataatccga gcctgaaagg ccgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggaa gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct atggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctca 378

<210> 85
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 85
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 86
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 86
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 87
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 87
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Glu Ile Gln Ser Pro Gly Tyr Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 88
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 88
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattc agtctcctgg ttatactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctca 378

<210> 89
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 89
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 90
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 90
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Gly

20 25 30

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

Trp Ile Gly Glu Ile Trp His Ser Gly Pro Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 91
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 91
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattt ggcattctgg tcctactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct atggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctca 378

<210> 92
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 92
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 93
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 93
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Glu Ile His Gly His Gly Phe Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 94
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 94
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattc atggtcatgg ttttactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctca 378

<210> 95
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 95
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 96
<211> 456
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 96

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

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

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

Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Met Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
```

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 97
<211> 1368
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 97
caggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagatca atcatatggg cattacctat 180

tataatccga gcctgaaagg ccgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggaa gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 98
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 98
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

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

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 99
<211> 645
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 99
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 100
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 100

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu Thr Phe Tyr Ala Gln Lys
    50                  55                  60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala
65                  70                  75                  80

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

Cys Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

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

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

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
```

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

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

Gly Lys
```

450

<210> 101
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 101
gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgctgag gtgaagaagc ctggctcctc cgtcaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttcaac tcctacgcta tctcttgggt gcgccaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggctgg atcaaccctt tctacatcgg cgagacattc 180

tacgcccaga agttccaggg cagagtcacc atcaccgccg acgagtccac ctccaccgcc 240

tacatggagc tgtcctccct gcggtcagag gacaccgccg tgtactactg cgccagggcc 300

gcctaccacc ctctggtgtt cgacaactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgtcctcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc tacctccggc 420

ggcacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ctgagcctgt gacagtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctctggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtcaca gtgccttcaa gcagcctggg cacccagacc 600

tatatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagcct 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct ccctgccctg ctcctgaagc tgctggcggc 720

ccttctgtgt tcctgttccc tccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggatc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgaaaa gacaatctcc 1020

aaggccaagg gccagcctag ggaaccccag gtgtacaccc tgccacccag ccgggaggaa 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtctaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaaactga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgtc tcccggcaag 1350

<210> 102
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 102
cagtccgtgc tgacccagcc tccttctgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctctg gctcctcctc caatatcggc aaccactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggaaccg cccctaagct gctgatctac cggaacaacc accggccttc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggctccaa gtctggcacc tccgcctccc tggccatctc tggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgccag tcctgggact actccggctt ctccaccgtg 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggacagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 103
<211> 456
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 103
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

```
Trp Ile Gly Glu Ile Gln Ser Pro Gly Tyr Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270
```

```
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455


<210> 104
<211> 1368
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp
```

<400> 104
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattc agtctcctgg ttatactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 105
<211> 645
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 105
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 106
Ser Tyr Ala Ile His
1 5

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 107
Val Ile Ser Gly Glu Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 108

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 108
Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 109
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 110
Asp Ser Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 111
Leu Gln Tyr Ser Gly Phe Leu Phe Thr
1 5

<210> 112
<211> 118

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 112
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Val Ile Ser Gly Glu Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 113
caggtgcagc tgctggaatc aggcggcgga ctggtgcagc ctggcggtag cctgagactg 60

agctgcgctg ctagtggctt caccttctct agctacgcta ttcactgggt cagacaggcc 120

cctggtaaag gcctggagtg ggtgtcagtg attagcggcg agggctctaa cacctactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcactatc tctagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgatg 300

atcggctacg gcttcgacta ctggggtcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 115
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatcttt aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctacgac tctagcaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgcctgcag tatagcggct tcctgttcac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 116
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 116
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Val Ile Ser Gly Glu Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

```
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 117
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 117
caggtgcagc tgctggaatc aggcggcgga ctggtgcagc ctggcggtag cctgagactg 60

agctgcgctg ctagtggctt caccttctct agctacgcta ttcactgggt cagacaggcc 120

cctggtaaag gcctggagtg ggtgtcagtg attagcggcg agggctctaa cacctactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcactatc tctagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgatg 300

atcggctacg gcttcgacta ctggggtcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtctacctc cggcggcaca 420

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccctgagc ctgtgacagt gtcctggaac 480

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 540

tactccctgt cctccgtggt cacagtgcct tcaagcagcc tgggcaccca gacctatatc 600

tgcaacgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agcgggtgga gcctaagtcc 660

tgcgacaaga cccacacctg tcctccctgc cctgctcctg aagctgctgg cggcccttct 720

gtgttcctgt tccctccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccctgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gatcctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcctcggg aggaacagta caactccacc 900

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaaag tctccaacaa ggccctgcct gcccctatcg aaaagacaat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctagggaacc ccaggtgtac accctgccac ccagccggga ggaaatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct acccttccga tatcgccgtg 1140

gagtgggagt ctaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccacccctcc tgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct gtactccaaa ctgaccgtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtccc tgtctcccgg caag 1344

<210> 118
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 119
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 119
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatcttt aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctacgac tctagcaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgcctgcag tatagcggct tcctgttcac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 120
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 120
Thr Phe Ser Ile Ser
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 121
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 122
Thr Ile Gln Ser Ser Gly Glu Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 123
Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 124
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg Leu Asn
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 125
Lys Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 126
His Gln Tyr Ser Gly Leu Leu Phe Thr
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 127
Gln Gln His Lys Val Trp Leu Thr Thr
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 128
Gln Gln His Tyr Val Trp Ser Thr Thr
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 129
Gln Gln His Tyr Gln Trp Leu Thr Thr
1 5

<210> 130
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 130
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 131
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttcagc accttctcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcgga attatcccta tcttcggcac cgctaactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc taggggcggc 300

tacggcggct attactactt cgactactgg ggtcagggca ccctggtcac cgtgtctagc 360

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Lys Val Trp Leu Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 133
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 133
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatctct aataggctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctataag ggctctaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcagcag cacaaagtgt ggctgactac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 134
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 134

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

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

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

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
```

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

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

Gly Lys
```

450

<210> 135
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 135
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttcagc accttctcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcgga attatcccta tcttcggcac cgctaactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc taggggcggc 300

tacggcggct attactactt cgactactgg ggtcagggca ccctggtcac cgtgtctagc 360

gctagcacta agggcccctc cgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc tacctccggc 420

ggcacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ctgagcctgt gacagtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctctggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtcaca gtgccttcaa gcagcctggg cacccagacc 600

tatatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagcct 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct ccctgccctg ctcctgaagc tgctggcggc 720

ccttctgtgt tcctgttccc tccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggatc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgaaaa gacaatctcc 1020

aaggccaagg gccagcctag ggaaccccag gtgtacaccc tgccacccag ccgggaggaa 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtctaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaaactga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgtc tcccggcaag 1350

<210> 136
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Lys Val Trp Leu Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 137
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 137
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatctct aataggctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctataag ggctctaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcagcag cacaaagtgt ggctgactac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 138
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 138
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Gln Ser Ser Gly Glu Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 139
caggtgcagc tgctggaatc aggcggcgga ctggtgcagc ctggcggtag cctgagactg 60

agctgcgctg ctagtggctt caccttctct agctacgcta ttcactgggt cagacaggcc 120

cctggtaaag gcctggagtg ggtcagcact attcagtcta gcggcgagaa caagttctac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcactatc tctagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgatg 300

atcggctacg gcttcgacta ctggggtcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Gly Leu Leu Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 141
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatcttt aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctacgac tctagcaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcaccag tatagcggcc tgctgttcac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 142
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 142
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Gln Ser Ser Gly Glu Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 143
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 143
caggtgcagc tgctggaatc aggcggcgga ctggtgcagc ctggcggtag cctgagactg 60

agctgcgctg ctagtggctt caccttctct agctacgcta ttcactgggt cagacaggcc 120

cctggtaaag gcctggagtg ggtcagcact attcagtcta gcggcgagaa caagttctac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcactatc tctagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgatg 300

atcggctacg gcttcgacta ctggggtcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtctacctc cggcggcaca 420

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccctgagc ctgtgacagt gtcctggaac 480

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 540

tactccctgt cctccgtggt cacagtgcct tcaagcagcc tgggcaccca gacctatatc 600

tgcaacgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agcgggtgga gcctaagtcc 660

tgcgacaaga cccacacctg tcctccctgc cctgctcctg aagctgctgg cggcccttct 720

gtgttcctgt tccctccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccctgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gatcctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcctcggg aggaacagta caactccacc 900

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaaag tctccaacaa ggccctgcct gcccctatcg aaaagacaat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctagggaacc ccaggtgtac accctgccac ccagccggga ggaaatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct acccttccga tatcgccgtg 1140

gagtgggagt ctaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccacccctcc tgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct gtactccaaa ctgaccgtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtccc tgtctcccgg caag 1344

<210> 144
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Gly Leu Leu Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 145
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatcttt aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctacgac tctagcaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcaccag tatagcggcc tgctgttcac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 146
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 146
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttcagc accttctcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcgga attatcccta tcttcggcac cgctaactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc taggggcggc 300

tacggcggct attactactt cgactactgg ggtcagggca ccctggtcac cgtgtctagc 360

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Val Trp Ser Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 148
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 148
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatctct aataggctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctataag ggctctaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcagcag cactacgtgt ggtctactac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 149
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 149
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttcagc accttctcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcgga attatcccta tcttcggcac cgctaactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc taggggcggc 300

tacggcggct attactactt cgactactgg ggtcagggca ccctggtcac cgtgtctagc 360

gctagcacta agggcccctc cgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc tacctccggc 420

ggcacagctg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ctgagcctgt gacagtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctctggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtcaca gtgccttcaa gcagcctggg cacccagacc 600

tatatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagcct 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct ccctgccctg ctcctgaagc tgctggcggc 720

ccttctgtgt tcctgttccc tccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggatc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgaaaa gacaatctcc 1020

aaggccaagg gccagcctag ggaaccccag gtgtacaccc tgccacccag ccgggaggaa 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140

gccgtggagt gggagtctaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaaactga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgtc tcccggcaag 1350

<210> 150
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 150

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 151
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 151
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagcctctca gtctatctct aataggctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctataag ggctctaccc tgcagtcagg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctacta ctgtcagcag cactacgtgt ggtctactac cttcggtcag 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 152
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 152
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct actttctcta tctcttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcac tgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacggtggtt actactactt cgattactgg ggccaaggca ccctggtgac tgttagctca 360

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 153
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gln Trp Leu Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 154
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 154
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct aaccgtctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacaaa ggttctactc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag cattaccagt ggctgactac ctttggccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 155
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 155
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct actttctcta tctcttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcac tgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtggt 300

tacggtggtt actactactt cgattactgg ggccaaggca ccctggtgac tgttagctca 360

gcctccacca agggtccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc agcgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 156
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 156
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gln Trp Leu Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 157
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 157
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct aaccgtctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacaaa ggttctactc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag cattaccagt ggctgactac ctttggccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 158
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 158
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Ile Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 159
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 159
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggcgg caccttctct agctacgcta ttagctgggt cagacaggcc 120

ccaggtcagg gcctggagtg gatgggcaat attatcccta tcaccggtca gacctactac 180

gctcagaaat ttcagggtag agtgactatc accgccgacg agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagccgcc 300

tatcaccccc tggtgttcga taactggggt cagggcaccc tggtcaccgt gtctagcgct 360

agcactaagg gcccctccgt gttcctctg gcccttcca gcaagtctac ctccggcggc 420

acagctgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccctg agcctgtgac agtgtcctgg 480

aactctggcg ccctgacctc tggcgtgcac accttccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcacagtg ccttcaagca gcctgggcac ccagacctat 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagcgggt ggagcctaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtcctccc tgccctgctc ctgaagctgc tggcggccct 720

tctgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccctgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggatcctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcctc gggaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg cctgccccta tcgaaaagac aatctccaag 1020

gccaagggcc agcctaggga accccaggtg tacaccctgc cacccagccg ggaggaaatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 1140

gtggagtggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcctgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctgtactcc aaactgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgtctcc cggcaag 1347

<210> 160
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 160
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

```
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
                85                  90                  95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 161
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 161
cagtcagtcc tgactcagcc ccctagcgct agtggcaccc ctggtcagag agtgactatt 60

agctgtagcg gctctagctc taatatcggt aatcactacg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccctaagct gctgatctat agaaacaatc accggcctag cggcgtgccc 180

gataggttta gcggatctaa gtcagggact agcgctagtc tggctattag cggcctgcag 240

tcagaggacg aggccgacta ctactgtcag tcctgggact atagcggctt tagcaccgtg 300

ttcggcggag gcactaagct gaccgtgctg ggtcagccta aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagaccgtg gccccaaccg agtgcagc 648

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 162
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Gly Ser Tyr
1 5

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 163
Gln Ser Pro Gly Tyr
1 5

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 164
Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 165

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 165
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 166
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 166
Ala Asn Thr
1

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 167
Tyr Asp Gly Ser Gln Ser Ile
1 5

<210> 168
<211> 456
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 168
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Glu Ile Trp His Ser Gly Pro Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255
```

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 169
<211> 1368
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 169
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattt ggcattctgg tcctactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 170
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 170
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

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

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 171
<211> 645
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 171
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 172
<211> 456
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 172
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Glu Ile His Gly His Gly Phe Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

```
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 173
<211> 1368
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 173
gaggtgcaat tgcaagaaag tggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tttccggagg tagcatttct actggttctt attattggaa ttggattcgc 120

caggcccctg ggaagggtct cgagtggatt ggcgagattc atggtcatgg ttttactttt 180

tataatcctt ctcttaagtc tcgggtgacc attagcgttg atacttcgaa aaaccagttt 240

agcctgaaac tgagcagcgt gacggcggcg gatacggccg tgtattattg cgcgcgtact 300

actcgttatt ggatgtctca tattcttgct tatggtatgg attattgggg ccaaggcacc 360

ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 174
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 174

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

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

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
            100                 105                 110

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

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
            180                 185                 190

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

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 175
<211> 645
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 175
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gctaatacta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttatgatg gttctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 176
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 176
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asn Ile Ile Pro His Tyr Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
```

```
        275                 280                 285

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

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

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

Lys
```

<210> 177
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 177

gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat attattcctc attatggttt tgcttattat 180

gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagcc 360

tccaccaagg gtccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagcagc ggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 178
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 178

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
                85                  90                  95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 179

<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 179
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 180
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 180
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

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

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 181
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 181
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat attattcctt attctggttt tgcttattat 180

gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgct 300

tatcatcctc ttgtttttga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagcc 360

tccaccaagg gtccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagcagc ggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 182
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 182
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Tyr Ser Gly
                85                  90                  95

Phe Ser Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 183
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 183
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aatcattatg tgaattggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaataatc atcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttgggatt attctggttt ttctactgtg 300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 184
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Gly Ser Tyr
1 5

<210> 185
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 185
Asn His Met Gly Ile
1 5

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 186
Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 187
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 188
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 188
Ala Asn Thr
1

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 189
Tyr Asp Gly Ser Gln Ser Ile
1 5

<210> 190

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 190
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Gly Ser Tyr
1 5

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 191
Trp His Ser Gly Pro
1 5

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 192
Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 193
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 194
<211> 3

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 194
Ala Asn Thr
1

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 195
Tyr Asp Gly Ser Gln Ser Ile
1 5

<210> 196
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 196
Glu Ile His Gly His Gly Phe Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 197
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Gly Ser Tyr
1 5

<210> 198
<211> 5
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 198
His Gly His Gly Phe
1 5

<210> 199
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 199
Thr Thr Arg Tyr Trp Met Ser His Ile Leu Ala Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 200
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 201
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 201
Ala Asn Thr
1

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 202
Tyr Asp Gly Ser Gln Ser Ile
1 5

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 203
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 204
Ile Pro Ile Tyr Gly Thr
1 5

<210> 205
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 205
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 206
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 207
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 207
Arg Asn Asn
1

<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 208
Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 209
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

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

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 210
Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 211
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 212
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 213
Arg Asn Asn
1

<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 214
Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 215
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

<210> 216
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 216
Ile Pro His Tyr Gly Phe
1 5

<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 217
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 218
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 219
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 219
Arg Asn Asn
1

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

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

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 221
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

<210> 222
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 222
Ile Pro Tyr Ser Gly Phe
1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 223
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 224
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 225
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 225
Arg Asn Asn
1

<210> 226
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 226

Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 227
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 228
Asn Pro Phe Tyr Ile Gly Glu
1 5

<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 229
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 230
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr

1 5

<210> 231
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 231
Arg Asn Asn
1

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 232
Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 233
Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
1 5

<210> 234
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 234
Ile Pro Met Thr Gly Gln
1 5

<210> 235
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 235
Ala Ala Tyr His Pro Leu Val Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 236
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Tyr
1 5

<210> 237
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 237
Arg Asn Asn
1

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 238
Trp Asp Tyr Ser Gly Phe Ser Thr
1 5

<210> 239
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 239
Asn Ile Ile Pro Ile Thr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 240
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Phe
1 5

<210> 241
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 241
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 242

Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 243
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5

<210> 244
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 244
Lys Gly Ser
1

<210> 245
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 245
His Lys Val Trp Leu Thr
1 5

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 246
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Phe

1 5

<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 247
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 248
Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 249
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5

<210> 250
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 250
Lys Gly Ser
1

<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 251
His Tyr Val Trp Ser Thr
1 5

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 252
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Phe
1 5

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 253
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 254
Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 255
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5

<210> 256
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 256
Lys Gly Ser
1

<210> 257
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 257
His Tyr Gln Trp Leu Thr
1 5

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 258
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 259
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 259
Gln Ser Ser Gly Glu Asn
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 260
Val Met Ile Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 261
Ser Gln Ser Ile Phe Asn Tyr
1 5

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 262
Asp Ser Ser
1

<210> 263

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 263
Tyr Ser Gly Leu Leu Phe
1 5

<210> 264
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 264
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15