(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) **1-0032507**

(51)[7] **A61K 39/395**; C07K 16/12; C07K 16/10; A61K 39/00; C07K 16/08

(13) **B**

(21) 1-2017-03414
(22) 05/02/2016
(86) PCT/EP2016/052556 05/02/2016
(87) WO/2016/124768 11/08/2016
(30) 15153957.4 05/02/2015 EP
(45) 25/07/2022 412
(43) 25/12/2017 357A
(73) Janssen Vaccines & Prevention B.V. (NL)
Archimedesweg 4, NL-2333 CN Leiden, Netherlands
(72) BRANDENBURG, Boerries (DE); VOGELS, Ronald (NL); KOLKMAN, Joost, A. (NL); FRIESEN, Robert, Heinz, Edward (NL).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) KHÁNG THỂ ĐƠN MIỀN VÀ KHÁNG THỂ ĐA MIỀN LIÊN KẾT VỚI NGƯNG KẾT TỐ HỒNG CẦU CỦA VIRUT CÚM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phân tử liên kết monome và multime mà có có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất hai chủng virut cúm A, chủng này bao gồm HA của hai kiểu phụ HA khác nhau từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất một chủng virut cúm B. Phân tử liên kết tốt hơn là còn có khả năng trung hòa ít nhất hai chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng trung hòa đặc hiệu ít nhất một chủng virut cúm B.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm. Sáng chế đề xuất phân tử liên kết, cụ thể là kháng thể đơn miền và kháng thể đa miền liên kết với cúm hemagglutinin của virut cúm A và/hoặc B. Tốt hơn là, phân tử liên kết còn có khả năng trung hòa của virut cúm A và/hoặc B. Sáng chế sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể đơn miền và kháng thể đa miền, cũng như chế phẩm bao gồm chúng. Sáng chế còn đề cập đến việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị lây nhiễm do virut cúm A và/hoặc virut cúm B gây ra.

Tình trạng kỹ thuật theo sáng chế

Cúm A mùa là vấn đề y tế công chủ yếu, làm chết hơn 250,000 người trên toàn thế giới mỗi năm, trong khi tạo ra gánh nặng kinh tế đến hàng triệu. Cúm dịch, mà xảy ra khi virut mới nổi lên và gây nhiễm tổng thể con người mà có ít hoặc không miễn dịch, thể hiện thậm chí một mối đe dọa lớn hơn đối với sức khỏe con người; ví dụ, đại dịch "Cúm Tây Ban Nha" năm 1918 gây ra ước tính 50 triệu người chết. Tiếp tục quan tâm là cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) mà đã chứng minh tỷ lệ chết lớn hơn 50% trong số người mắc bệnh. các virut cúm H5 cũng như H7 là đặc hữu ở gia cầm ở một số phần thế giới. Các virut này hiện không thể hiện khả năng dễ dàng truyền từ người sang người, nhưng dữ liệu gần đây đối với H5 gia cầm chỉ ra rằng chỉ vài thay đổi axit amin là đủ để cho phép virut này lan tràn qua truyền sol khí ở hệ mẫu *trong cơ thể* của động vật có vú.

Đến nay, ít có sự quan tâm đối với các virut cúm B. Điều này có thể do thực tế là – chủ yếu được giới hạn ở người là vật chủ - các virut cúm B thiếu ổ chứa động vật lớn là mấu chốt để bùng phát đại các chủng cúm A đại dịch. Tuy nhiên, Tác động tích lũy của dịch bệnh hàng năm vượt quá tác động của đại dịch và mặc dù tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết do cúm B là thấp hơn so với các tỷ lệ của ví vụ virut H3N2, các tỷ lệ này thường cao hơn các tỷ lệ của virut H1N1.

Mặc dù vắcxin là trụ cột chính của việc kiểm soát nhiễm virut cúm, việc thực hiện kịp thời chúng thể hiện một số thách thức kỹ thuật. Các thách thức này bao gồm (i) dự đoán các chủng virut sẽ xuất hiện và lây nhiễm cho con người, (ii) hời kỳ tụt hậu giữa sự xuất hiện của một dòng virut mới và sự sẵn có của vắc-xin đã được chấp thuận lâm sàng, (iii) gây miễn dịch

kém ở một số nhóm bệnh nhân nhất định, ví dụ người cao tuổi, rất trẻ hoặc bị suy giảm miễn dịch, và (iv) năng lực sản xuất toàn thế giới hạn chế.

Các thuốc kháng virut như chất ức chế neuraminidaza oseltamivir và zanamivir và các chất ức chế M2 amantadin và rimantadin là sự bổ sung quan trọng cho kho phương án điều trị chống cả cúm mùa và cúm dịch. Tuy nhiên, các thuốc này có hiệu quả hạn chế nếu được dùng muộn khi nhiễm bệnh và sử dụng lan rộng có thể tạo ra việc xuất hiện chủng virut kháng thuốc mới. Ngoài ra việc sử dụng oseltamivir ở người lớn liên quan đến các tác dụng phụ, như buồn nôn, nôn, tác dụng tâm thần và trường hợp bệnh thận.

Các kháng thể thể hiện một trong các nhóm tác nhân bảo vệ sớm nhất và truyền bị động huyết thanh từ bệnh nhân hồi sức được sử dụng thành công trong đại dịch cúm trước đây. Tuy nhiên, nghiên cứu này có tiềm năng giới hạn đối với việc thực hiện trên phạm vi quốc tế do (i) nguồn cung giới hạn của huyết thanh thích hợp, (ii) nguy cơ độc tố cao, (iii) thay đổi nhiều cao, (iv) dùng liều không ổn định và (v) khó dùng.

Những tiến bộ trong công nghệ kháng thể đơn dòng tái tổ hợp đã làm chiến dịch này xứng đáng với điều tra tiếp theo, không phải ít nhất bởi vì số lượng không giới hạn của các kháng thể bảo vệ có thể được tạo ra và lưu kho để cung cấp bảo vệ ngay lập tức trong trường hợp đại dịch khẩn cấp. Để chiến dịch hiệu quả các kháng thể này có thể cần có hoạt tính trung hòa so với các kiểu phụ virut khác nhau. Điều này thể hiện thách thức chính là các protein bao virut, cụ thể là hemagglutinin (HA), của các virut cúm đang thay đổi liên tục.

Hemagglutinin hoặc HA là trimeric glycoprotein mà được móc vào vỏ virut cúm và có hai chức năng: có thể liên kết với axit sialic của thụ thể bề mặt của tế bào chủ, sau khi hấp thụ, nó trung gian cho việc dung hợp màng virut và endosomal dẫn đến giải phóng ARN virut trong xytosol của tế bào. HA bao gồm vùng đầu biến đối và rộng và vùng thân bảo tồn hơn nhỏ hơn. Khán thể trung hòa nhất đối với HA nhận diện epitop trong vùng siêu biến đổi trong vùng đầu và do đó gây trở ngại với liên kết với các tế bào chủ. Gần đây, tuy nhiên các kháng thể đơn dòng mới đã ddowcj xác định mà liên kết với vùng thân HA và gây trở ngại cho dung hợp màng (Corti và cộng sự, 2011; Dreyfus và cộng sự, 2012; Ekiert và cộng sự, 2009, Ekiert và cộng sự, 2011 và Ekiert và cộng sự, 2012; Kashyap và cộng sự, 2010; Krause và cộng sự, 2012; Lee và cộng sự, 2012; Sui và cộng sự, 2009; Tan và cộng sự, 2012; Throsby và cộng sự, 2008; Tsibane và cộng sự, 2012; Wang và cộng sự, 2010; Yoshida và cộng sự, 2009).

Ít nhất một số trong các kháng thế trung hòa rộng này đã thể hiện độ rộng chưa từng thấy của khả năng phản ứng chéo, cho phép chúng trung hòa nhiều chủng khác nhau trong kiểu phụ, nhóm phát sinh loài hoặc thậm chỉ giữa nhóm và kiểu phụ khác nhau cảu virut cúm. Khả năng phòng bệnh và chữa bệnh của các kháng thể này đã được chứng minh ở cả mẫu chuột và chồn sương, và một số hiện nay được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng ở người. Tuy nhiên, các kháng thể đơn dòng này còn có thể có một số giới hạn vốn có mà thể hiện thách thức chính đối với việc ứng dụng rộng rãi chúng trong phòng và/hoặc điều trị cúm. Các giới hạn này có thể bao gồm (i) yêu cầu dùng ngoài ruột; (ii) giá hàng hóa cao; (iii) không bao phủ đầy đủ các chủng cúm lưu thông; (iv) sinh khả dụng thấp tại điểm lây nhiễm; và (v) nguy cơ kangs thuốc nổi lên.

Các kháng thể đơn miền (các sdAb) là các đoạn kháng thể gồm có vùng biến đổi liên kết kháng nguyên đơn. Các đoạn này có một vài lợi ích so với các kháng thể đơn dòng thông thường bao gồm; (i) kích thước nhỏ (15 kDa), (ii) sản xuất vi sinh vật chi phí thấp, (iii) kỹ thuật đơn giản vào các định dạng đa đặc hiệu, (iv) tính ổn định cao với khả năng hỗ trợ các đường dùng không tiêm, và/hoặc (iv) khả năng tiếp cận các epitop bị chôn hoặc che. Các đặc tính có lợi này khiến các sdAb hấp dẫn hơn thay cho kháng thể đơn dòng, đặc biệt là trong vùng bệnh lây nhiễm. Việc trung hòa các sdAb kháng một số virut khác nhau đã được mô tả trong tài liệu bao gồm HIV, virut viêm gan B, Virut hợp bào hô hấp, virut dại, FMDV, virut gây bệnh viêm tủy xám và Rotavirut (Vanlandschoot và cộng sự, 2011).

Các sdAb liên kết HA mà có khả năng trung hòa cúm cũng đã được mô tả trong tài liệu. Do đó, Hultberg và cộng sự (2011) xác định sdAb (Infl-C8) có hoạt tính trung hòa kháng nhiều virut H5N1. Dime và trime Infl-C8 thể hiện hoạt tính cải thiện và rộng hơn kháng virut H5N1. Tuy nhiên, không quan sát thấy có sự trung hòa chéo của các virut cúm PR8 (H1N1) hoặc X47 (H3N2).

WO2009/147248 bộc lộ một số sdAb thể hiện hoạt tính liên kết kiểu dị phụ trong thử nghiệm ELISA. Tuy nhiên, không có trong số các sdAb này, trừ một, là hoạt tính trong thử nghiệm trung hòa virut. Trong một sdAb trung hòa, gọi là IV146, thể hiện nhóm phát sinh loài 1 hạn chế liên kết trong thử nghiệm ELISA và có khả năng trung hòa 2 virut H5 khác nhau.

Tillib và cộng sự (2013) mô tả nhiều sdAb có hoạt tính trung hòa *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể* kháng chủng H5N2 A/Vịt trời duck/Pennsylvania/10218/84.

Hufton và cộng sự (2014) xác định một số sdAb có hoạt tính trung hòa chéo kháng virut H1, H2, H5 và/hoặc H9. Tuy nhiên không có trong số các sdAb này có khả năng trung hòa H7N2. Nhị trùng hóa của một trong số các sdAb cải thiệt hoạt tính của nó đối với H1, H2, H5 và H9 nhưng không tạo ra trung hòa chéo nhóm của các virut H7N2 hoặc H3N2.

Do đó, đến nay không có trong số các sdAb monome hoặc multime được xác định có khả năng trung hòa tất cả các chủng cúm mùa (H1N1, H3N2 và B) và cúm dịch (ví dụ H5N1 và H7N9) liên quan. Xét đến sự nghiêm trọng của các bệnh hô hấp do virut cúm A và cúm B gây ra, cũng như có tấc động kinh tế của dịch mùa, và nguy cơ tiếp tục đối với đại dịch, vẫn có nhu cầu đối với các chất ức chế hiệu quả mới với hoạt tính rộng kháng các virut cúm A và B và có thể sử dụng làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị lây nhiễm cúm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất kháng thể đơn miền (các sdAb) mới có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất hai chủng virut cúm A, ít nhất hai chủng virut cúm này bao gồm HA của hai kiểu phụ khác nhau từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng liên kết đặc hiệu với ít nhất một chủng cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất một chủng virut cúm B. Theo các phương án nhất định, các sdAb còn có khả năng trung hòa ít nhất hai chủng virut cúm A khác nhau bao gồm hai kiểu phụ khác nhau HA từ nhóm phát sinh loài 2; hoặc ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài; hoặc ít nhất một chủng virut cúm B.

Sáng chế sáng chế còn đề xuất cái gọi là kháng thể đa miền, tức là phân tử liên kết bao gồm ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất ba, còn tốt hơn là ít nhất bốn, hoặc còn tốt hơn nữa là ít nhất năm, kháng thể đơn miền như được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền có khả năng trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền có khả năng trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2 và ít nhất một chủng virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B từ dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut

cúm từ dòng giống B/Victoria. Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền có khả năng trung hòa các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 (như chủng virut cúm H1N1), các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3 (như chủng virut cúm H3N2), các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H5 (như chủng virut cúm H5N1), và các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H7 (như chủng virut cúm H7N9), và ít nhất một virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B từ dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut cúm từ dòng giống B/Victoria.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa các sdAb hoặc kháng thể đa miền, cũng như vectơ và tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic này.

Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm (dược) bao gồm một hoặc nhiều sdAb, kháng thể đa miền, phân tử axit nucleic và/hoặc vectơ như được mô tả ở đây.

Theo sáng chế, phân tử liên kết hemagglutinin cúm mới được đề xuất. Phân tử liên kết có thể là kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền. Ít nhất một số trong các phân tử liên kết theo sáng chế là duy nhất trong đó chúng trung hòa chéo giữa các nhóm phát sinh loài, tức là có khả năng liên kết với và trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2. Theo phương án nhất định phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với và trung hòa ít nhất một chủng virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B từ dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut cúm từ dòng giống B/Victoria. Phân tử liên kết và trình tự axit amin theo sáng chế thích hợp để dùng làm tác nhân chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị đối với nhiễm cúm, thậm chí cả kiểu phụ cúm nguyên nhân.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

HÌNH 1thể hiện phân tích đáp ứng miễn dịch trong lạc đà không bướu #3 và #4 bởi ELISA.

HÌNH 2 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1016, SD1038 và SD1045 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,5 mg/kg sdAb một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 3 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1036, SD1046 và SD1048 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 5 hoặc 0,5 mg/kg sdAb một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 4 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1083 và SD1084 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006. Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 5 hoặc 0,5 mg/kg sdAb một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 5 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1038, MD1211, MD1212 hoặc hỗn hợp 1:1 của SD1038 và SD1036 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng kháng thể đơn hoặc đa miền một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 6 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1036, MD1211, MD1212 hoặc hỗn hợp 1:1 của SD1036 và SD1038 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng kháng thể đơn hoặc đa miền một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 7 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1038 và MD1212 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 5, 1,7, 0,6 hoặc 0,2 mg/kg kháng thể đơn hoặc đa miền một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 8 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD1221, MD1222 và MD1224 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006. Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 5 hoặc 0,5 mg/kg kháng thể đa miền một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 9 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD1301, MD2601 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 3 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 10 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD1301, MD2601 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,2, 0,05 hoặc 0,01 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 11 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD2617 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý trong mũi (ĐỈNH) hoặc trong tĩnh mạch (ĐÁY) bằng MD2617 một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 12 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD2617 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006 (ĐỈNH) hoặc A/Hong Kong/1/1968-MA (ĐÁY). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý trong mũi hoặc trong tĩnh mạch bằng kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 13 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD2407, MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006. Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,02, 0,1 hoặc 0,5 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 14 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006. Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,2, 1 hoặc 5 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 15 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD2407, MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut B/Florida/4/2006. Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,02, 0,1 hoặc 0,5 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 16 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,6, 1,7 hoặc 5 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 17 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD2407, MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,01, 0,05 hoặc 0,25 mg/kg kháng thể (đa miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

HÌNH 18 thể hiện tính hiệu quả *trong cơ thể* của MD3606 và CR9114 đối với thử thách gây chết bằng virut A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Đường cong sống sót (trái) và giảm cân (phải) của chuột được xử lý bằng 0,6, 1,7 hoặc 5 mg/kg kháng thể (đơn miền) một ngày trước thử thách (vào ngày 0) được thể hiện.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số định nghĩa của các thuật ngữ như được sử dụng trong sáng chế được đưa ra dưới đây:

Thuật ngữ "phân tử liên kết" như được sử dụng ở đây đề cập đến cả kháng thể đơn miền (phân tử liên kết monome) và kháng thể đa miền (phân tử liên kết multime) theo sáng chế.

Như được sử dụng ở đây kháng thể đơn miền (sdAb) là phân tử liên kết gồm có vùng kháng thể biến đổi monome đơn mà liên kết đặc hiệu kháng nguyên hoặc epitop độc lập với vùng hoặc miền V khác. Kháng thể đơn miền là đã biết trong lĩnh vực và thường dẫn xuất từ các kháng thể "chỉ chuỗi nặng" có trong tự nhiên, tức là các kháng thể chuỗi nặng không có chuỗi nhẹ. Các kháng thể chỉ chuỗi nặng này có thể thu được từ các loài Camelidae, ví dụ ở lạc đà, lạc đà không bướu, lạc đà một bướu, hoặc lạc đà alpaca (còn gọi là các kháng thể camelid). Các vùng biến đổi được dẫn xuất từ kháng thể chỉ chuỗi nặng này thường được biết là kháng thể miền VHH hoặc kháng thể đơn miền (sdAb). Kháng thể đơn miền như được sử dụng ở đây còn đề cập đến vùng biến đổi đơn được phân lập (VL hoặc VH) từ immunoglobulin thông thường bao gồm hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ. Immunoglobulin này tốt hơn là của người, nhưng có thể còn bao gồm immunoglobulin từ các loài động vật có vú khác bao gồm bộ gặm nhấm.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ "kháng thể đa miền" đề cập đến phân tử liên kết bao gồm ít nhất hai kháng thể đơn miền, được liên kết với nhau hoặc là trực tiếp hoặc bởi trình tự liên kết.

Thuật ngữ "kiểu phụ virut cúm" liên quan đến bệnh cúm A đề cập đến chủng virut cúm A mà được đặc trưng bởi các kết hợp khác nhau của protein bề mặt virut hemagglutinin (H) và neuraminidaza (N). Kiểu phụ virut cúm A có thể được đề cập bởi số H của chúng, như ví dụ "virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 hoặc H3", hoặc "virut cúm H1" "virut cúm H3", hoặc bởi kết hợp của số H và số N, như ví dụ "kiểu phụ virut cúm "H3N2" hoặc "H5N1". Thuật ngữ "kiểu phụ" virut cúm đặc biệt bao gồm tất cả "chủng" virut cúm riêng trong kiểu phụ này, mà thường tạo ra từ các đột biến và thể hiện đặc điểm gây bệnh khác nhau, và bao gồm các thể phân lập tự nhiên cũng như các đột biến do con người hoặc thể tổng hợp và tương tự. Các chủng này có thể còn được gọi là các "thể phân lập" khác nhau của kiểu phụ virut. Theo đó, như được dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "chủng" và "thể phân lập" có thể được dùng thay thế lẫn nhau.

Kiểu phụ của virut cúm A có thể còn được phân loại bằng cách viện dẫn đến nhóm phát sinh loài của chúng. Phân tích phát sinh loài đã chứng minh việc chia nhỏ của hemagglutinin cúm thành hai nhóm chính: không kể những cái khác nhóm phụ H1, H2, H5 và H9 trong nhóm phát sinh loài 1 (các virut cúm "nhóm 1") và không kể những cái khác H3, H4, H7 và các nhóm phụ H10 trong nhóm phát sinh loài 2 (các virut cúm "nhóm 2").

Biến đổi kháng nguyên trong HA trong chủng virut cúm kiểu B nhỏ hơn được quan sát trong chủng kiểu A. Hai kiểu phụ phân biệt về di truyền và kháng nguyên, hoặc "dòng giống", của virut cúm B tuần hoàn trong con người, như được thể hiện bởi dòng giống B/Yamagata/16/88 (còn gọi là B/Yamagata) và B/Victoria/2/87 (B/Victoria). Như được sử dụng ở đây các chủng virut cúm B được gọi là chủng virut cúm được dẫn xuất từ "dòng giống B/Yamagata" hoặc " dòng giống B/Victoria".

Thuật ngữ "trung hòa" như được sử dụng ở đây liên quan đến phân tử liên kết theo sáng chế đề cập đến phân tử liên kết mà ức chế virut cúm khỏi sao chép, *trong ống nghiệm* và/hoặc *trong cơ thể* trong đối tượng, bất kể cơ chế mà thu được sự trung hòa bằng cách đó. Do đó, sự trung hòa có thể ví dụ đạt được bằng cách ức chế việc gắn hoặc kết dính của virut lên bề mặt tế bào, hoặc bằng cách ức chế sự dung hợp của màng virut và màng tế bào sau đó gắn virut vào tế bào đích, hoặc bằng cách ức chế đường ra của virut từ các tế bào bị nhiễm, và tương tự. Thuật ngữ "trung hòa chéo" hoặc "sự trung hòa chéo" như được sử dụng ở đây

liên quan đến phân tử liên kết theo sáng chế đề cập đến khả năng của phân tử liên kết theo sáng chế để trung hòa các kiểu phụ khác nhau của virut cúm A và/hoặc B.

Liên quan đến phân tử liên kết theo sáng chế, thuật ngữ liên kết đặc hiệu (miễn dịch)" đề cập đến phân tử liên kết mà liên kết với epitop của protein có lợi, nhưng không cơ bản nhận diện và liên kết các phân tử khác trong mẫu chứa hỗn hợp của các phân tử sinh vật kháng nguyên. Liên kết có thể được trung gian bởi các tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị hoặc kết hợp của cả hai.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cúm", hoặc "bệnh virut cúm" đề cập đến tình trạng bệnh lý gây ra từ sự nhiễm của tế bào hoặc đối tượng bởi virut cúm A hoặc B. Theo các phương án cụ thể, thuật ngữ đề cập đến bệnh hô hấp do virut cúm A hoặc B. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhiễm virut cúm" nghĩa là sự xâm nhập bởi, sự nhân lên và/hoặc có mặt của virut cúm trong tế bào hoặc đối tượng.

Theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, kháng thể đơn miền (các sdAb) mới có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất hai chủng virut cúm A bao gồm HA của hai kiểu phụ khác nhau từ nhóm phát sinh loài 2 được đề xuất, tức là các sdAb có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của ít nhất hai chủng virut cúm A khác nhau, chủng này bao gồm HA từ hai kiểu phụ HA khác nhau từ nhóm phát sinh loài 2. Ngoài ra, các sdAb mà có khả năng liên kết với HA của ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 và với HA của ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2 được đề xuất. Hơn nữa, các sdAb có khả năng liên kết đặc hiệu với HA của ít nhất một chủng virut cúm B được đề xuất. Kháng thể đơn miền that có khả năng liên kết đặc hiệu với HA của hai kiểu phụ khác nhau của chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2, hoặc có khả năng liên kết với HA của chủng virut cúm A từ cả nhóm phát sinh loài 1 (như các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1, H2, và/hoặc H5) và nhóm phát sinh loài 2 (như các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3, H7 và/hoặc H10) không được mô tả trước đó. Ngoài ra, các sdAb mà có khả năng liên kết đặc hiệu với HA của virut cúm B cũng chưa được mô tả.

Các sdAb theo sáng chế liên kết với epitop trung hòa được bảo tồn trong HA. Theo các phương án nhất định, các sdAb liên kết với epitop trong vùng thân của protein HA của cúm A hoặc B. Theo các phương án khác, các sdAb liên kết với epitop trong vùng đầu của

protein HA. Theo các phương án nhất định, sdAb liên kết với epitop trong vùng đầu của protein HA của virut cúm B.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, các sdAb còn có khả năng trung hòa ít nhất hai chủng virut cúm A bao gồm HA của hai kiểu phụ khác nhau từ nhóm phát sinh loài 2. Theo các phương án nhất định, các sdAb có khả năng trung hòa tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 (như ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 hoặc H5) và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2 (như ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3 hoặc H7); hoặc ít nhất một chủng virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B từ dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut cúm từ dòng giống B/Victoria.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đơn miền theo sáng chế là vùng VHH Camelid, tức là vùng biến đổi của cái gọi là kháng thể Camelid (chỉ chuỗi nặng). Theo các phương án khác, kháng thể đơn miền là Vùng người hóa VHH Camelid. Việc người hóa kháng thể đơn miền Camelid đòi hỏi đưa vào và gây đột biến lượng giới hạn axit amin trong chuỗi polypeptit đơn. Điều này trái ngược với việc người hóa của scFv, Fab, (Fab) 2 và IgG, mà đòi hỏi đưa vào các thay đổi axit amin trong hai chuỗi, chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, và sự bảo tồn việc sắp xếp của cả hai chuỗi. Các phương pháp để người hóa vùng VHH Camelid là đã biết trong lĩnh vực, như ví dụ được mô tả trong WO2008/020079, WO2008/142164, WO2010/139808. Việc người hóa của các sdAb theo sáng chế được mô tả trong ví dụ 11.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đơn miền theo sáng chế bao gồm:

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 227, 228 và 229;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 230, 231 và 232;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 233, 234 và 235;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 236, 237 và 238;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 239, 240 và 241;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 242, 243 và 244;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 245, 246 và 247;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 248, 249, và 250;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 251, 252 và 253;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 254, 255 và 256;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 257, 258 và 259;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 260, 261 và 262;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 263, 264 và 265;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 266, 267 và 268;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 269, 270 và 271;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 272, 273 và 274;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 275, 276 và 277;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 278, 279 và 280;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 281, 282 và 283;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 284, 285 và 286;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 287, 288 và 289;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 290, 291 và 292;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 293, 122 và 123;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 124, 125 và 126;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 127, 128 và 129;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 130, 131 và 132;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 133, 134 và 135;

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 136, 137 và 138; hoặc

một hoặc nhiều trong số các trình tự CDR được chọn từ SEQ ID NO: 139, 140 và 141.

Thuật ngữ "vùng xác định bổ trợ" (CDR) như được sử dụng ở đây nghĩa là trình trự trong các vùng biến đổi của phân tử liên kết, mà thường góp phần vào phạm vi rộng cho vị trí liên kết kháng nguyên mà bổ trợ về hình dạng và phân phối vật mang cho epitop được nhận

diện trên kháng nguyên. Các vùng CDR có thể đặc hiệu cho epitop thẳng, epitop không liên tục, hoặc epitop cấu hình của các protein hoặc các đoạn protein, hoặc là có mặt trên protein ở dạng cấu hình bẩm sinh hoặc, trong một số trường hợp, có mặt trên protein ở dạng bị biến tính, ví dụ, bằng cách hoà tan trong SDS.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đơn miền is được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:227, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 228, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 229;

b) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:230, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 231, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 232;

c) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:233, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 234, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 235;

d) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:236, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 237, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 238;

e) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:239, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 240, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 241;

f) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:242, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 243 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 244;

g) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:245, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 245, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 247;

h) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:248, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 249, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 250;

i) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 251, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 252, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 253;

j) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:254, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 255, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 256;

k) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:257, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 258, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 259;

l) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 260, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 261 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 262;

m) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 263, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 264, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 265;

n) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 266, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 267, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 268;

o) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 269, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 270, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 271;

p) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 272, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 273, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 274;

q) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 275, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 276, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 277;

r) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 278, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 279 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 280;

s) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 281, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 282, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 283;

t) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 284, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 285, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 286;

u) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 287, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 288, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 289;

v) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 290, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 291, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 292;

w) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 293, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 122, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 123;

x) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:124, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 125 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 126;

y) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 128, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 129;

z) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:130, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 131, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 132;

aa) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:133, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 135;

bb) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:136, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 137, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 138; và

cc) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 140, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 141.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, kháng thể đơn miền được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 275, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 276, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 277;

b) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 284, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 285, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 286;

c) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:124, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 125 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 126;

d) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 128, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 129;

e) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 263, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 264, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 265; và

f) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 135.

Theo một phương án khác, kháng thể đơn miền theo sáng chế bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1-29, hoặc trình tự axit amin tương đồng. Như được sử dụng ở đây, trình tự axit amin tương đồng theo sáng chế có thể bao gồm việc thêm, loại bỏ hoặc thế một hoặc nhiều axit amin, mà không làm thay đổi cơ bản đặc điểm

chức năng của phân tử liên kết theo sáng chế. Khi trình tự tương đồng chỉ ra tương đồng trình tự, có nghĩa là trình tự mà có sự tương đồng trình tự cao (hơn 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 98% tương đồng trình tự) với trình tự bố mẹ.

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin được mô tả ở đây có thể được đột biến, tức là được thế bởi axit amin khác. Sự đột biến này có thể được đưa vào để ngăn ngừa xảy ra các biến đổi sau dịch mã. Các biến đổi thường thấy nhất bao gồm phân giải protein, glycosyl hóa, oxy hóa of methionin, và khử amin các gốc asparagin và glutamin. Các biến đổi khác bao gồm tạo thành pyroglutamat, đồng phân hóa aspartat và oxy hóa tryptophan. Các gốc axit amin và mô típ trình tự sau là dễ biến đổi sau dịch mã và do đó có thể thay đổi bằng gây đột biến điểm định vị: Glutamic axit hoặc glutamin đầu N, mô típ N-glycosyl hóa Asn-Xxx-Ser/Thr, gốc methionin hoặc tryptophan phơi lộ dung môi, điểm cắt cụt phân giải protein Asp-Pro, mô típ khử amin Asn-Gly và Gln-Gly và/hoặc mô típ đồng phân hóa Asp Asp-Gly.

Theo các phương án nhất định, sdAb theo sáng chế là người hóa. Do đó, theo các phương án nhất định, các sdAb bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-226 và 340.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đơn miền theo sáng chế bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 13, hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 177-187 và SEQ ID NO: 340; SEQ ID NO: 17 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-156; SEQ ID NO: 20 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 157-176; SEQ ID NO: 24 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 188-197; SEQ ID NO: 25 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198-203; và SEQ ID NO: 27 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 204-226.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đơn miền bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 203 và SEQ ID NO: 221.

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế cái gọi là kháng thể đa miền, tức là phân tử liên kết bao gồm ít nhất hai kháng thể đơn miền như được mô tả ở trên, được đề xuất. Ví dụ, đầu

tận cùng C của kháng thể đơn miền thứ nhất có thể được liên kết với đầu tận cùng N của kháng thể đơn miền tiếp theo để tạo thành phân tử liên kết dime. Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền bao gồm ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm kháng thể đơn miền như được mô tả ở trên để tạo thành multime, như trime, tetrame, pentame, v.v. các sdAb được liên kết có thể cùng hoặc có thể là các sdAb khác, tức là các sdAb có các trình tự axit amin và đặc điểm epitop khác nhau.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền là các phân tử đơn miền. Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền là phân tử hai chuỗi, tức là bao gồm ít nhất hai chuỗi mỗi chuỗi bao gồm ít nhất một kháng thể đơn miền. Hai chuỗi có thể là giống nhau hoặc có thể khác nhau.

Kháng thể đơn miền có thể được liên kết để tạo thành bất kỳ trong số các kháng thể đa miền được bộc lộ ở đây bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Do đó, kháng thể đơn miền có thể được liên kết bằng liên kết hóa học, hoặc có thể được liên kết với nhau hoặc là trực tiếp hoặc bằng liên kết polypeptit ngắn. Trình tự liên kết này có thể là trình tự có trong tự nhiên hoặc trình tự không có trong tự nhiên. Trình tự liên kết tốt hơn là tạo ra độ mềm dẻo đủ cho kháng thể đa miền và đồng thời chịu hủy hoại protein phân giải.

Theo phương án nhất định, ít nhất hai kháng thể đơn miền thường được dung hợp thông qua liên kết peptit Do đó, kháng thể đơn miền thường được dung hợp ở mức ADN, bằng cách tạo thành cấu trúc polynucleotit (hoặc trình tự axit nucleic) mã hóa cấu trúc polypeptit đầy đủ, tức là phân tử liên kết bao gồm hai hoặc nhiều kháng thể đơn miền.

Theo các phương án nhất định, ít nhất hai kháng thể đơn miền được liên kết bởi trình tự liên kết bao gồm từ 1 đến 100 axit amin, tốt hơn là từ 1 đến 80 axit amin, hoặc từ 1 đến 60 axit amin, hoặc từ 10 đến 60 axit amin. Các ví dụ của các liên kết bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự liên kết trong Bảng 15. Do đó, theo các phương án nhất định trình tự liên kết bao gồm trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 142-145.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền bao gồm ít nhất hai sdAb theo sáng chế. Ít nhất hai sdAb có thể là được chọn từ Bảng 14 và/hoặc Bảng 40. Theo các phương án nhất định, ít nhất hai sdAb được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1-29 và SEQ ID NO: 146-226. Ít nhất hai sdAb có thể là giống (multime tương đồng) hoặc có thể là khác nhau (multime không tương đồng).

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền bao gồm ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất ba, còn tốt hơn là ít nhất bốn sdAb được chọn từ nhóm bao gồm

a) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 275, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 276, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 277;

b) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 284, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 285, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 286;

c) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO:124, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 125 và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 126;

d) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 128, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 129;

e) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 263, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 264, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 265; và

f) kháng thể đơn miền bao gồm vùng CDR1 của SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 của SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 của SEQ ID NO: 135.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền theo sáng chế bao gồm ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất ba, còn tốt hơn là ít nhất bốn sdAb được chọn từ nhóm bao gồm: SEQ ID NO: 13, hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 177-187 và SEQ ID NO: 340; SEQ ID NO: 17 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-156; SEQ ID NO: 20 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 157-176; SEQ ID NO: 24 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 188-177; SEQ ID NO: 25 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198-203; và SEQ ID NO: 27 hoặc biến thể người hóa của chúng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 204-226.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền theo sáng chế bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: SEQ ID NO: 30-73.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền theo sáng chế có khả năng trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 (như ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 và/hoặc H5) và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2 (như

ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3 và/hoặc H7). Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền theo sáng chế có khả năng trung hòa ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 1 (như ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 và/hoặc H5) và ít nhất một chủng virut cúm A từ nhóm phát sinh loài 2 (như ví dụ virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3 và/hoặc H7) và ít nhất một chủng virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B của dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut cúm của dòng giống B/Victoria.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền có khả năng trung hòa các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H1 (như chủng virut cúm H1N1), các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H3 (như chủng virut cúm H3N2), các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H5 (như chủng virut cúm H5N1), các virut cúm bao gồm HA của kiểu phụ H7 (như chủng virut cúm H7N9), và ít nhất một virut cúm B, tốt hơn là ít nhất một chủng virut cúm B từ dòng giống B/Yamagata và ít nhất một chủng virut cúm từ dòng giống B/Victoria.

Do đó kháng thể đa miền theo sáng chế có thể thích hợp được dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm cúm, bất kể kiểu phụ cúm nguyên nhân.

Sáng chế thể hiện rằng kháng thể đa miền trung hòa chéo theo sáng chế tạo ra một số lợi ích so với các phân tử kháng cúm nhỏ và lớn khác. Do đó, ái lực và hiệu lực của kháng thể đa miền, cũng như bề rộng của trung hòa là cao cấp với ái lực, hiệu lực và bề rộng của trung hòa của Abs trung hòa rộng (bnAbs) đã bộc lộ nhắm đích cúm HA, như ví dụ CR9114 (WO2013/007770) và FI6v3 (Corti và cộng sự, 2011). Ngoài ra, kháng thể đa miền bằng cách nhắm đích nhiều epitop trung hòa độc lập ít thiên về phát triển thuốc kháng các chủng cúm hơn CR9114 và FI6v3.

Như được mô tả ở đây, sáng chế do đó đề xuất phân tử liên kết trung hòa chéo và liên kết cúm mới. Phân tử liên kết có thể là monome, tức là kháng thể đơn miền, hoặc multime, tức là kháng thể đa miền. Phân tử liên kết theo sáng chế liên kết với đích của chúng với ái lực và đặc trưng cao. Điều này trái với thuốc phân tử nhỏ như kháng virut mà thường thể hiện liên kết không nhắm đích tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn. Ngoài ra, phân tử liên kết theo sáng chế liên kết với nhiều epitop HA, một số trong số chúng không tới được các kháng thể thông thường. Cúm HA bao gồm nhiều điểm glycosyl hóa cả trong vùng đầu và vùng thân. Carbohydrat được gắn vào các điểm này tạo ra một số phần trên phân tử HA không chạm tới các kháng thể thông thường. Phân tử liên kết nhỏ hơn theo sáng chế vẫn có khả năng

nhắm đích các epitop quan trọng chức năng tiềm năng này. Ngoài ra, phân tử liên kết theo sáng chế là ổn định dưới các khoảng rộng của các điều kiện khắc nghiệt. Chúng thường chịu được nhiệt độ cao (đến 100°C), pH khắc nghiệt, các tác nhân làm biến tính và hủy hoại protein phân giải. Tính ổn định có lợi của phân tử liên kết có thể tạo ra sản phẩm mà có thể giữ ngoài chuỗi lạnh và có thời gian sử dụng dài hơn các thuốc protein khác như các kháng thể đơn dòng. Hơn nữa, phân tử liên kết theo sáng chế là tất cả các protein đơn mà có thể được tạo ra và tinh chế theo một quy trình riêng.

Thông thường, phân tử liên kết theo sáng chế liên kết với HA của cúm A virut củA nhóm 1 (như H1N1) và/hoặc cúm A virut củA nhóm 2 (như H3N2), và/hoặc virut cúm B, và/hoặc các đoạn của chúng, với hằng số ái lực (giá trị Kd) mà thấp hơn $1,0x10^{-6}$ M, $1,0x10^{-7}$ M, tốt hơn là thấp hơn $1,0x10^{-8}$ M, còn tốt hơn là thấp hơn $1,0x10^{-9}$ M. Các hằng số ái lực có thể ví dụ được xác định bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt, ví dụ sử dụng hệ BIACORE (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Thụy Điển), hoặc như được mô tả trong ví dụ 8.

Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết thể hiện hoạt tính trung hòa kháng virut cúm A và/hoặc B. Theo phương án nhất định, phân tử liên kết theo sáng chế ngăn ngừa virut cúm A hoặc B khỏi gây nhiễm tế bào chủ ít nhất 99%, ít nhất 95%, ít nhất 90%, ít nhất 85%, ít nhất 80%, ít nhất 75%, ít nhất 70%, ít nhất 60%, ít nhất 50%, ít nhất 45%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 35%, ít nhất 30%, ít nhất 25%, ít nhất 20%, hoặc ít nhất 10% so với nhiễm của tế bào chủ bởi virut cúm này khi không có phân tử liên kết này. Hoạt tính trung hòa có thể ví dụ được đo như mô tả ở đây. Các thử nghiệm thay thế đo hoạt tính trung hòa được mô tả trong ví dụ WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới, 2005, phiên bản 2002.5. Thông thường, phân tử liên kết theo sáng chế có hoạt tính trung hòa bằng 1000 nM hoặc ít hơn, tốt hơn là 100 nM hoặc ít hơn, còn tốt hơn là hoạt tính trung hòa bằng 10 nM hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 1nM hoặc ít hơn, như được xác định trong thử nghiệm trung hòa virut trong ống nghiệm (VNA), ví dụ như được mô tả trong các ví dụ.

Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết (tức là kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền) còn bao gồm đuôi Fc. Do đó, theo các phương án nhất định, phân tử liên kết, như được mô tả ở trên, được liên kết với đoạn Fc của kháng thể, tốt hơn là kháng thể người,

như đoạn Fc của kháng thể IgG của người , ví dụ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, hoặc IgG4. Theo sáng chế, phân tử liên kết monome hoặc multime, như được mô tả ở đây, có thể được dung hợp gen với đonạ Fc, hoặc là trực tiếp hoặc sử dụng liên kết. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết được liên kết với đoạn Fc bởi trình tự liên kết bao gồm từ 1 đến 100 axit amin, tốt hơn là từ 1 đến 80 axit amin, hoặc từ 1 đến 60 axit amin, hoặc từ 10 đến 60 axit amin. Các ví dụ của liên kết bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự liên kết trong Bảng 15. Do đó, theo các phương án nhất định trình tự liên kết bao gồm trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 142-145. Theo các phương án nhất định, sdAb hoặc kháng thể đa miền được dung hợp gen với đầu C của đoạn Fc. Theo các phương án khác, kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền được dung hợp với cả đầu N và C của đoạn Fc.

Theo các phương án nhất định, đoạn Fc được thiết kế để có chức năng đáp ứng lại kích thích tối thiểu. Các đoạn Fc với chức năng đáp ứng lại kích thích tối thiểu và thời gian sử dụng bảo tồn được mô tả trong lĩnh vực và bao gồm ví dụ IgG2, IgG1 aglycosyl hóa (IgG1 agly), IgG4 với thế S228P/L234A/L235A (IgG4 ProAlaAla), IgG2 với các thay đổi H268Q/309L/A330S/P331S (IgG2m4) và biến thể Fc của IgG2, được chỉ định là IgG2σ, bao gồm việc thế V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S. Liên quan đến các phiên bản đột biến của IgG4, ái lực đặc hiệu cho FcγR đã được loại trừ bằng việc thế L234A/L245A.

Theo các phương án nhất định, đoạn Fc được thiết kế để có các chức năng đáp ứng lại kích thích cải thiện. Phân tử liên kết theo sáng chế do đó có thể được thiết kế để tăng cường chức năng đáp ứng lại kích thích trung gian Fc, mà trong mẫu khởi đầu nhiễm cúm đã được thể hiện đóng góp vào hiệu quả của thuốc. Một số đột biến trong vùng CH2 của IgG1 của người liên quan đến chức năng đáp ứng lại kích thích tăng cường đã được mô tả trong lĩnh vực. Các đột biến này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đột biến alanin ở vị trí 333 mà làm tăng cả ADCC và CDC, đột biến ba (S239D/I332E/A330L) với ái lực cao hơn đối với FcγRIIIa và ái lực thấp hơn với FcγRIIb tạo ra ADCC cải thiện, và đột biến ba khác (S239D/I332E/G236A) với ái lực FcγRIIIa và tỷ lệ FcγRIIa/FcγRIIb cải thiện mà trung gian sự thực bào cải thiện. Các đột biến Fc tác động đến tính chức năng đáp ứng lại kích thích đã được mô tả trong tài liệu ví dụ Strohl, 2009. Theo các phương án nhất định, đoạn Fc được thiết kế để có chu kỳ bán rã huyết thanh kéo dài. Một số mạch chính Fc được thiết kế với chu kỳ bán rã huyết thanh tăng là đã biết trong lĩnh vực. Các biến thể Fc bao gồm, nhưng không

giới hạn ở, hIgG1 Fc với các đột biến M252Y/S254T/T256E (YTE), hIgG1 hoặc hIgG2 Fc mang các đột biến T250Q/M428L (QL), hIgG1 Fc với đột biến N434A, hIgG1 Fc với đột biến T307A/E380A/N434A (AAA) hoặc hIgG1 Fc với thế M428L/N434S (LS) (Kuo và cộng sự, 2011). Theo các phương án khác, phân tử liên kết (tức là kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền theo sáng chế) được dung hợp gen với huyết thanh albumin của người hoặc kháng thể đơn miền liên kết với huyết thanh albumin. Theo các phương án khác, kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền theo sáng chế được liên hợp hóa học với PEG. Phân tử liên kết theo sáng chế do đó có thể được thiết kế để có chu kỳ bán rã huyết thanh nằm trong khoảng từ ví dụ chỉ vài giờ đến vài tuần hoặc thậm chí vài tháng. Điều này mở ra khả năng cho việc điều trị liều đơn cho nhiễm cúm thay vì chế độ hàng ngày 2x như dạng hiện dùng các chất ức chế neuraminidaza, như oseltamivir và zanamivir.

Theo các phương án khác, kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền như được mô tả ở trên có thể được dung hợp vào đuôi Fc, tốt hơn là đuôi Fc mà được thiết kế để làm tăng việc tạo thành phân tử Fc dime khác. Các đột biến làm tăng việc tạo dime khác của Fc đã được mô tả trong lĩnh vực (Klein và cộng sự, 2012). Theo các phương án nhất định, đột biến làm tăng việc tạo dime khác của FC là các đột biến quả vào lỗ như được mô tả trong EP0812357B1 và EP0979281B1.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền theo sáng chế bao gồm ít nhất một chain bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 74-107, SEQ ID NO: 110-121 và SEQ ID NO: 293-339.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền bao gồm hai chuỗi, trong đó trình tự axit amin của hai chuỗi là giống nhau. Theo các phương án nhất định, the hai chuỗi bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 74-105 và SEQ ID NO: 293-298. Theo các phương án nhất định, hai chuỗi axit amin bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 293-298.

Theo các phương án nhất định, kháng thể đa miền bao gồm hai chuỗi axit amin khác nhau. Theo các phương án nhất định, hai chuỗi axit amin khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm:

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 299 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 300;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 301 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 302;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 303 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 305;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 308 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 309;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 310 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 311;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 312 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 313;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 315 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 315;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 319;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 320 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 321;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 322 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 323;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 324 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 325;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 328 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 329;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 330 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 331;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 332 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 333;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 334 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 335;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337; và

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 338 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 339.

Theo các phương án nhất định, hai chuỗi axit amin khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm:

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 301 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 302;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 310 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 311;

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 322 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 323; và

một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 330 và một chuỗi bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 331.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic (còn gọi là trình tự axit amin) mã hóa kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền như được mô tả ở trên. Tốt hơn là, trình tự axit amin mã hóa phân tử liên kết bao gồm một hoặc nhiều trong số các vùng CDR như được mô tả ở trên.

Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin mã hóa kháng thể đơn miền bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1-29, hoặc trình tự axit amin tương đồng.

Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin mã hóa kháng thể đơn miền bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-226 và SEQ ID NO: 340, hoặc trình tự axit amin tương đồng.

Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin mã hóa kháng thể đa miền bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 30-107, SEQ ID NO: 110-121 và SEQ ID NO: 293-339, hoặc trình tự axit amin tương đồng.

Trình tự axit nucleic theo sáng chế đề cập đến dạng polyme của nucleotit và bao gồm ARN, mARN, cADN, ADN bộ gen, và các dạng tổng hợp và các polyme hỗn hợp của chúng. Nucleotit đề cập đến ribonucleotit, deoxynucleotit hoặc dạng biến đổi của tùy loại nucleotit. Thuật ngữ còn bao gồm dạng sợi đơn hoặc sợi đôi của ADN. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng biến thể chức năng của các phân tử axit nucleic cũng là một phần của sáng chế. Biến thể chức năng là trình tự axit nucleic có thể dcihj mã trực tiếp, sử dụng mã gen chuẩn, để tạo ra trình tự axit amin giống với trình tự được dịch mã từ các phân tử axit nucleic bố mẹ.

Theo các phương án được ưu tiên, phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết theo sáng chế được tối ưu hóa bộ ba mã để biểu hiện trong tế bào nấm men hoặc tế bào động vật có vú, như tế bào người. Các phương pháp tối ưu hóa bộ ba mã hóa đã được biết và mô tả trước đây (ví dụ WO 96/09378). Trình tự được cân nhắc tối ưu hóa-codon nếu ít nhất một codon không ưu tiên khi so với trình tự loại thuần chủng được thay thế bởi codon được ưu tiên hơn. Trong bản mô tả này, bộ ba mã hóa không được ưu tiên là bộ ba mã hóa được sử dụng ở sinh vật ít thường xuyên hơn so với bộ ba mã hóa khác mã hóa cho cùng axit amin, và bộ ba mã hóa được ưu tiên hơn là bộ ba mã hóa được sử dụng thường xuyên hơn ở sinh vật so với bộ ba mã hóa không được ưu tiên. Tần suất sử dụng bộ ba mã hóa đối với sinh vật cụ thể có thể được tìm thấy trong bảng tần suất bộ ba mã hóa, như trong http://www.kazusa.or.jp/codon. Tốt hơn là nhiều hơn một codon không ưu tiên, tốt hơn là hầu hết hoặc tất cả codon không ưu tiên, được thay thế bởi codon được ưu tiên hơn. Tốt hơn nếu các bộ ba mã hóa được sử dụng thường xuyên nhất ở sinh vật được sử dụng trong trình tự

được tối ưu hóa bộ ba mã hóa. Việc thay thế bằng các bộ ba mã hóa được ưu tiên nhìn chung dẫn đến sự biểu hiện cao hơn.

Chuyên gia trong lĩnh vực cũng cần hiểu rằng nhiều phân tử axit nucleic khác nhau có thể mã hóa cùng polypeptit do sự suy biến của mã gen. Còn hiểu rằng chuyên gia trong lĩnh vực có thể, sử dụng kỹ thuật thông thường, tạo ra thế nucleotit mà không tác động đến trình tự axit amin được mã hóa bởi phân tử axit nucleic để phản ánh việc sử dụng bộ ba mã của bất kỳ sinh vật chủ cụ thể mà các polypeptit được biểu hiện trong đó. Do đó, trừ khi được quy định cụ thể, "trình tự axit nucleic mã hóa trình tự axit amin" bao gồm tất cả các trình tự nucleotit mà là các phiên bản suy biến của nhau và mã hóa cùng trình tự axit amin. Trình tự axit amin có thể được tách dòng sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử thông thường, hoặc được tạo ra một lần nữa bằng kỹ thuật tổng hợp ADN, mà có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình thông thường bởi các công ty dịch vụ trong lĩnh vực tổng hợp ADN và/hoặc tách dòng phân tử (ví dụ GeneArt, GenScript, Life Technologies, Eurofins).

Sáng chế còn đề xuất vectơ bao gồm ít nhất một trình tự axit nucleic như được mô tả ở trên. Thuật ngữ "vectơ" đề cập đến phân tử axit nucleic mà phân tử axit nucleic thứ hai có thể được chèn vào đó để đưa vào tế bào chủ nơi mà nó sẽ được sao chép, và trong một số trường hợp được biểu hiện. Nói cách khác, vectơ có khả năng vận chuyển phân tử axit nucleic mà nó được liên kết. Vectơ tách dòng cũng như vectơ biểu hiện được bao gồm trong thuật ngữ "vectơ", như được sử dụng ở đây. Một số vectơ có thể tự sao chép trong vật chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, các vectơ có điểm khởi đầu sao chép của vi khuẩn có thể sao chép trong vi khuẩn). Vectơ khác có thể được tích hợp vào bộ gen của vật chủ khi đưa vào tế bào chủ, và nhờ đó được sao chép cùng với bộ gen của vật chủ. Vectơ theo sáng chế có thể dễ dàng tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Theo các phương án nhất định, vectơ bao gồm một hoặc nhiều phân tử axit nucleic theo sáng chế được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều trình tự axit amin điều chỉnh biểu hiện được đề xuất. Thuật ngữ "trình tự axit nucleic điều chỉnh biểu hiện" như được sử dụng ở đây đề cập đến trình tự axit amin cần để và/hoặc tác động đến biểu hiện của trình tự mã hóa được liên kết hoạt động trong sinh vật chủ cụ thể. Trình tự axit nucleic điều hoà biểu hiện, như trong số các loại khác phù hợp các trình tự bắt đầu, trình tự kết thúc, trình tự khởi đầu phiên mã, trình tự tăng cường phiên mã; trình tự kìm hãm hoặc hoạt hoá phiên mã; các tín

hiệu xử lý ARN hiệu quả như các tín hiệu cắt nối gen và polyadenyl hoá; các trình tự làm ổn định mRNA bào tương; các trình tự tăng cường hiệu quả dịch mã (ví dụ, vị trí liên kết ribosom); các trình tự tăng cường tính ổn định của protein; và nếu muốn, các trình tự tăng cường bài tiết protein, có thể là trình tự axit nucleic bất kỳ thể hiện hoạt tính trong sinh vật chủ được chọn và có thể được dẫn xuất từ gen mã hoá protein, hoặc là cùng loài hoặc khác loài với sinh vật chủ. Việc xác định và sử dụng trình tự điều hoà biểu hiện là quen thuộc với chuyên gia trong lĩnh vực. Vectơ thích hợp theo sáng chế ví dụ là adenovectơ, như ví dụ Ad26 hoặc Ad35, vectơ liên quan đến adeno (AAV), lentivirut, alphavirut, paramyxovirut, vaccinia virut, herpes virut, vectơ retrovirut v.v.

Theo các phương án nhất định, vectơ được dùng cho mục đích liệu pháp gen, như ví dụ được mô tả bởi Adam và cộng sự (2014), Johnson và cộng sự (2009) và Suscovich và Alter (2015).

Sáng chế sáng chế còn đề xuất tế bào chủ bao gồm trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền như được mô tả ở đây. "Tế bào chủ", như được sử dụng ở đây, đề cập đến các tế bào mà vectơ như vectơ tách dòng hoặc vectơ biểu hiện được đưa vào. Tế bào chủ có thể là nhân sơ hoặc nhân thực.

Sáng chế sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều kháng thể đơn miền, kháng thể đa miền, phân tử axit nucleic và/hoặc vectơ như được mô tả ở trên. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một tá dược dược dụng. Thuật ngữ "tá dược dược dụng" nghĩa là chất trơ bất kỳ mà được kết hợp với phân tử hoạt tính như phân tử liên kết theo sáng chế để điều chế chế phẩm thích hợp. Tá dược dược dụng là tá dược mà không độc với người nhận với các liều dùng được và nồng độ sử dụng, và thích hợp với các thành phần khác của chế phẩm. Tá dược dược dụng được áp dụng rộng rãi và đã biết trong lĩnh vực. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một tác nhân chữa bệnh, phòng bệnh và/hoặc chẩn đoán khác. Tác nhân chữa bệnh và/hoặc phòng bệnh khác này có thể ví dụ là tác nhân mà còn có khả năng phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm virut cúm, như ví dụ các chất ức chế M2 (ví dụ, amantidin, rimantadin) và/hoặc các chất ức chế neuraminidaza (ví dụ, zanamivir, oseltamivir). Các chất này có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử liên kết theo sáng chế. "Trong kết hợp" ở đây nghĩa là đồng thời, là chế phẩm riêng, hoặc là một chế

phẩm đơn được kết hợp, hoặc theo chế độ cho dùng tuần tự như các chế phẩm riêng, theo thứ tự bất kỳ.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể đơn miền, kháng thể đa miền, phân tử axit nucleic, và/hoặc vectơ như được mô tả ở đây để dùng trong chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm cúm. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng kháng thể đơn miền, kháng thể đa miền, phân tử axit nucleic, và/hoặc vectơ như được mô tả ở đây trong sản xuất thuốc để chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm cúm. Việc nhiễm này có thể xảy ra ở dân số nhỏ, nhưng cũng có thể trải rộng trên toàn thế giới trong dịch mùa hoặc, tệ hơn, trong đại dịch thế giới khi hàng triệu người có nguy cơ. Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết có thể trung hòa sự lây nhiễm các chủng cúm gây ra các dịch mùa này, cũng như đại dịch tiềm ẩn. Quan trọng là, việc bảo vệ và điều trị có thể thấy trước bây giờ với phân tử liên kết theo sáng chế bất kể virut cúm nguyên nhân, vì bộc lộ là phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng trung hòa chéo nhiều kiểu phụ cúm của cả nhóm phát sinh loài 1, bao gồm ví dụ kiểu phụ H1, H2, H5, H6, H8, H9 và H11, và nhóm phát sinh loài 2, bao gồm ví dụ kiểu phụ H3, H4, H7 và H10, cũng như kiểu phụ cúm B.

Sáng chế sáng chế còn đề xuất phương pháp để phòng ngừa và/hoặc điều trị cúm ở đối tượng, bao gồm dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của kháng thể đơn miền, kháng thể đa miền, phân tử axit nucleic, và/hoặc vectơ như được mô tả ở đây cho đối tượng cần chúng. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả chữa bệnh" đề cập đến lượng của phân tử liên kết hoặc phân tử axit nucleic như được xác định ở đây mà có hiệu quả để phòng ngừa, cải thiện và/hoặc điều trị tình trạng do nhiễm virut cúm. Việc cải thiện như được sử dụng ở đây có thể chỉ việc làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh nhìn thấy được hoặc quan sát được, sự xâm nhiễm và phát triển trong máu của virut (viremia), hoặc sự biểu hiện khác có thể đánh giá được của nhiễm virut cúm. Việc phòng ngừa bao gồm ức chế hoặc làm giảm sự lan rộng của virut cúm hoặc ức chế hoặc reducing the sự bùng phát, sự phát triển hoặc tiến triển của một hoặc nhiều trong số các triệu chứng.

Việc phòng ngừa và/hoặc việc điều trị có thể nhắm đến nhóm bệnh nhân mà dễ nhiễm cúm. Nhóm người bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở ví dụ, người già (ví dụ ≥ 50 tuổi, ≥ 60 tuổi, và ưu tiên là ≥ 65 tuổi), người trẻ (ví dụ ≤ 5 tuổi, ≤ 1 year old), người bệnh

nằm viện và người bệnh đã lây nhiễm đã được điều trị bằng hợp chất kháng virut nhưng có biểu hiện đáp ứng kháng virut không đầy đủ.

Chế độ liều dùng có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng tối ưu mong muốn (ví dụ, đáp ứng chữa bệnh). Khoảng liều dùng thích hợp có thể chẳng hạn là từ 0,01-100 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,1 đến 50 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,01-15 mg/kg khối lượng cơ thể. Hơn nữa, ví dụ, viên thuốc đơn có thể được dùng, một số liều dùng có thể được dùng theo thời gian, hoặc liều có thể được giảm hoặc tăng tỷ lệ khi cần.

Phân tử liên kết, phân tử axit nucleic và/hoặc vectơ theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng ví dụ trong tĩnh mạch, trong mũi, qua xông qua đường miệng, trong phổi, dưới da, trong da, trong dịch kính, qua đường miệng, trong cơ v.v. Đường dùng tối ưu sẽ bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố bao gồm đặc điểm hóa lý của phân tử hoạt tính, tính cấp thiết của tình trạng lâm sàng và mối quan hệ của nồng độ huyết tương của phân tử hoạt tính với hiệu quả chữa bệnh mong muốn.

Tính ổn định cao của phân tử liên kết theo sáng chế mở ra khả năng để phân phối không kim, tùy ý, như bằng cách cho dùng trong mũi sử dụng giọt nhỏ mũi hoặc xịt mũi hoặc thông qua xông sử dụng ống phun hoặc máy xông bột khô. Theo các phương án nhất định, phân tử axit nucleic hoặc vectơ mã hóa ít nhất một kháng thể đơn hoặc đa miền theo sáng chế do đó được dùng trong mũi, như được mô tả ví dụ bởi Limberis và cộng sự (2013).

Không giống các kháng thể thông thường và nhiều sinh học dược khác, phân tử liên kết theo sáng chế có thể được tạo ra rất hiệu quả trong hệ vi khuẩn. Các ví dụ của tế bào chủ vi khuẩn được dùng trong sản xuất quy mô lớn là ví dụ nấm men (*P. pastoris*) và *E. coli*. Các hệ vi khuẩn này được coi là phương án tiết kiệm nhất cho sản xuất sinh học dược. COG thấp là điều kiện tiên quyết để sử dụng rộng rãi thuốc chống cúm trong phòng và điều trị cúm. Theo các phương án nhất định, sáng chế do đó đề xuất các phương án để tạo ra phân tử liên kết (tức là kháng thể đơn miền hoặc kháng thể đa miền) theo sáng chế, bao gồm nuôi cấy tế bào chủ như được mô tả ở đây dưới các điều kiện có lợi cho biểu hiện của phân tử liên kết, và tùy ý, thu được phân tử liên kết được biểu hiện. Phương pháp thu được phân tử liên kết từ môi trường nuôi cấy là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Theo phương án nhất định, tế bào chủ là tế bào vi khuẩn, như, nhưng không giới hạn ở, tế bào nấm men hoặc *E.coli*.

Theo các phương án khác, tế bào chủ là tế bào động vật có vú, như, nhưng không giới hạn ở, tế bào CHO, tế bào HEK hoặc tế bào PER.C6.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện virut cúm trong mẫu, trong đó phương pháp bao gồm các bước a) cho mẫu này tiếp xúc với lượng có hiệu quả chẩn đoán của phân tử liên kết theo sáng chế, và b) xác định xem phân tử liên kết liên kết đặc hiệu với phân tử trong mẫu hay không. Mẫu có thể là mẫu sinh học bao gồm, nhưng không giới hạn ở máu, huyết thanh, mô hoặc vật liệu sinh học khác từ đối tượng bị nhiễm (tiềm năng). Đối tượng bị nhiễm (tiềm năng) có thể là đối tượng người, mà còn là các động vật được nghi là vật mang của virut cúm có thể được thử về sự có mặt của virut cúm sử dụng phân tử liên kết theo sáng chế. Tốt hơn là, phân tử liên kết theo sáng chế được tiếp xúc với mẫu dưới các điều kiện mà cho phép tạo ra các phức miễn dịch học giữa phân tử liên kết và virut cúm hoặc các thành phần kháng nguyên của chúng mà có thể có mặt trong mẫu. Việc tạo thành phức miễn dịch học, nếu có, chỉ ra sự có mặt của virut cúm trong mẫu, sau đó có thể được phát hiện và được xác định bằng phương tiện thích hợp. Các phương pháp này bao gồm, không kể những cái khác, xét nghiệm miễn dịch liên kết tương đồng và không tương đồng, như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), ELISA, miễn dịch huỳnh quang, hóa mô miễn dịch, FACS, BIACORE và phân tích Western blot. Sáng chế được minh họa thêm trong các ví dụ không giới hạn, dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tạo miễn dịch

Để cảm ứng đáp ứng miễn dịch phụ thuộc kháng thể chuỗi nặng, bốn lạc đà không bướu (*Lama glama*) được chủng ngừa bằng kháng nguyên virut cúm (vắcxin Inflexal® bán trên thị trường và protein tái tổ hợp) với sự có mặt của tá dược Freund theo sơ đồ được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1: Sơ đồ tạo miễn dịch lạc đà không bướu.

	Chủng ngừa 1	Chủng ngừa 2	Nhóm máu rộng A (1)	Chủng ngừa 3	Nhóm máu rộng B (2)	Chủng ngừa 4	Nhóm máu rộng C (3)	Chủng ngừa 5	Nhóm máu cuối D (4)
Ngày	*1*	*14*	*28*	*28*	*42*	*42*	*63*	*102*	*112*
4 Lạc đà không bướu	Inflexal (1 liều) SC, CFA	Inflexal (1 liều) SC, IFA	250 mL	Inflexal (1 liều) + rH7 (50 µg) SC, IFA	250 mL	rH7 (100 µg) SC, IFA	100 mL	rH7 + rH2 2 x 50 ug) SC, IFA	250 mL
Inflexal 09/10: A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Brisbane/60/2008; virut H1N1: A/New Caledonia/20/99;rH: protein HA tái tổ hợp từ Protein Sciences; rH1: A/New Caledonia/20/99; rH7: A/Hà Lan/219/03; rH2: A/Nhật Bản/305/1957; B1: B/Florida/04/06; B2: B/Brisbane/60/08; *Immu.: Tạo miễn dịch; SC: dưới da; CFA: Tá dược Freund đầy đủ; IFA: Tá dược Freund không đầy đủ*									

Máu ngoại vi được gom từ lạc đà không bướu bằng cách trong tĩnh mạch trong các ống mẫu chống đông xitrat vào các thời điểm xác định sau khi tạo miễn dịch lần thứ 2 , thứ 3, thứ 4 , và thứ 5 (Bảng 1).

Đáp ứng miễn dịch tương đồngloại và không tương đồng ở mỗi động vật được phân tích bằng cách so sánh các chuẩn độ huyết thanh đặc hiệu kháng nguyên của mẫu được gom trước khi tạo miễn dịch (ngày 0) và mẫu huyết thanh được gom sau khi dùng kháng nguyên (ngày 28 và ngày 112) trong thử nghiệm ELISA HA. Với mục đích này, protein HA tái tổ hợp được thu trong tấm vi chuẩn 96 giếng Maxisorp. Sau khi chặn, một loạt dung dịch pha loãng của mẫu huyết thanh được thêm, và IgG của lạc đà không bướu được liên kết được dò bằng cách thêm IgG-HRP của lạc đà không bướu kháng dê. Các kết quả được thể hiện trên Hình 1. Các dữ liệu này thể hiện rằng tất cả các động vật được chủng ngừa tạo ra đáp ứng miễn dịch tương đồng và không tương đồng tốt kháng HA.

Ví dụ 2: Hình thành thư viện thể thực khuẩn

Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ máu mới sử dụng Ficoll-Paque plus (GE Healthcare) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tổng số ARN được chiết từ PBMC dùng làm vật liệu khởi đầu cho RT-PCR để khuếch đại các đoạn gen mã hóa VHH. Các đoạn này được tách dòng qua SfiI và NotI vị trí giới hạn vào M13 phagemid vectơ pDV-

LucStuffer (pDV-C06 được dẫn xuất; như được mô tả trong WO 02/103012) để tạo ra sự dung hợp của vùng VHH với protein pIII của thể thực khuẩn M13 (bao gồm bộ ba mã chặn AMBER giữa hai protein). Vectơ được buộc được chuyển dạng thành vi khuẩn TG-1 (Agilent) và 100-150 cụm đơn khi được phân tích qua PCR để xác định chất lượng của mỗi thư viện. Tần suất và tính đầy đủ chèn thông thường là hơn 95%. Các đặc điểm của ngân hàng được cấu trúc được thể hiện trong Bảng 2. Ngân hàng thể thực khuẩn từ các động vật riêng được điều chế bằng cách sử dụng thể thực khuẩn hỗ trợ CT cơ bản như được mô tả (WO 02/103012), được lọc vô trùng, và được dùng để chọn lọc. Như được thể hiện ở đây, ngân hàng thể thực khuẩn phức có thể được tạo ra từ tất cả lạc đà không bướu được chủng ngừa.

Bảng 2: Đặc điểm của ngân hàng thể thực khuẩn VHH.

	#	# nguyên vẹn	% nguyên vẹn	trong đó	Chiều dài CDR3	Độ phức tạp
	các dòng vô tính	ORF	ORF	% duy nhất	axit amin	Cfu
L01	104	100	96	98	5 - 21 AA	6,8E+06
L02	117	114	97	95	5 - 27 AA	1,4E+07
L03	111	109	98	98	6 - 28 AA	1,7E+07
L04	111	109	98	96	5 - 23 AA	1,6E+07

Ví dụ 3: Chọn lọc kháng thể đơn miền kháng cúm HA

Các đoạn kháng thể được chọn lọc sử dụng ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn trên và công nghệ biểu hiện thể thực khuẩn thông thường và công nghệ MABSTRACT® chủ yếu như được mô tả trong Sáng chế Mỹ số 6,265,150, trong WO 98/15833, và trong "Phage display, A Laboratory Manual" bởi T. Kuhlman, 2001 (được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn). Hơn nữa, phương pháp và thể thực khuẩn trợ giúp như được mô tả trong WO 02/103012 (được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn) được sử dụng theo sáng chế.

Việc chọn lọc liên kết đặc hiệu được thực hiện với hemagglutinin (HA) của cúm A (H1 A/California/07/2009, H1 A/New Caledonia/20/1999, H2 A/Nhật Bản/305/1957, H3 A/Brisbane/10/2007, H7 A/Hà Lan/219/2003) và/hoặc cúm B (Victoria nhóm B/Brisbane/60/2008, Yamagata nhóm B/Florida/04/2006) làm protein đích. Nguồn protein

đích hoặc là tế bào côn trùng được tạo ra protein tái tổ hợp (Protein Sciences, Connecticut, USA) hoặc HA được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào MDCK nhiễm và cố định cúm (3% paraformaldehyt). Nhiều điều kiện chọn lọc khác nhau được sử dụng và được tóm tắt trong Bảng 3. "SD" đề cập đến kháng thể đơn miền. Nếu không được đề cập khác đi, việc chọn lọc được thực hiện ở pH 7,4 và với 5 µg/ml HA protein. CR8033 và CR8071 là các kháng thể đơn dòng (IgG) liên kết với đầu và cổ của HA của virut cúm B (Dreyfus và cộng sự 2012).

Bảng 3: Các điều kiện chọn lọc biểu hiện thể thực khuẩn

Đơn miền	Thư viện	Chọn lọc 1	Chọn lọc 2	Chọn lọc 3
SD1014	L03	H1 A/New Cal/20/99	H7 A/Neth/219/03, pH5	
SD1016	L04	H1 A/New Cal/20/99, 10 µg/mL	H7 A/Neth/219/03, 2 µg/mL	
SD1017	L03	H1 A/New Cal/20/99, 10 µg/mL	H5 A/Việt Nam/1203/04, 2 µg/mL	
SD1018	L03	H1 A/New Cal/20/99, 10 µg/mL	H7 A/Neth/219/03	
SD1025	L03	H1 A/New Cal/20/99	H7 A/Neth/219/03, pH5	
SD1027	L04	H1 A/New Cal/20/99	H7 A/Neth/219/03, pH5	

SD1034	L04	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/New Cal/20/99, pH5	
SD1035	L03	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/New Cal/20/99, pH5	
SD1036	L03	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/New Cal/20/99, pH5	
SD1038	L04	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/New Cal/20/99, pH5	
SD1045	L01	H1 A/New Cal/20/99,	H3 A/Brisbane/10/07, pH5	
SD1046	L01	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/California/07/09, pH5	
SD1047	L01	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/California/07/09, pH5	
SD1048	L02	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/California/07/09, pH5	
SD1049	L02	H3 A/Brisbane/10/07	H1 A/California/07/09, pH5	

SD1069	L03	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/57, pH5	
SD1070	L03	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/57, pH5	
SD1071	L04	H5 A/Việt Nam/1203/04	H3 A/Uruguay/716/07, pH5	
SD1072	L04	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/57, 5 µg/mL, pH5	
SD1073	L04	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/57, pH5	
SD1074	L04	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/57, pH5	
SD1076	L07	H7 A/Netherl/219/03	H2 A/Nhật Bản/305/1957, pH5	
SD1083	L03	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06 chặn với CR8033 và CR8071	

SD1084	L03	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06 chặn với CR8033 và CR8071	
SD1085	L04	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	
SD1086	L04	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	
SD1087	L04	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	
SD2020	L03	MDCK nhiễm H3 A/Wisconsin/67/05	H3 A/Brisbane/10/07 block with CR8057	
SD2086	L03	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06 chặn với CR8033 và CR8071	H3 A/Brisbane/10/07 chặn với CR8057

Đối với chọn lọc vòng đầu tiên các ống miễn dịch được bao qua đêm với HA (5,0 µg/mL được pha loãng trong PBS) và được rửa bằng đệm khối (2% sữa khô không béo (ELK) trong PBS). Các phân ước (5-10 µL) của thư viện biểu hiện thể thực khuẩn được chặn trong 2 mL đệm chặn (5% huyết thanh thai bò bất hoạt không gia nhiệt (FBS), 1% huyết thanh chuột, và 2% ELK trong PBS) và được thêm vào ống miễn dịch. Sau 2 h ủ ở nhiệt độ phòng (RT) các ống được rửa (5 đến 15 lần bằng 0,05% Tween-20 trong PBS và 3 đến 5 lần với PBS). Thể thực khuẩn được liên kết được tách rửa trong 10 phút bằng triethylamin (100 mM) và độ pH được điều chỉnh đến 7,5. *E.coli* XL1-Blue được gây nhiễm với các thể thực khuẩn đã tách rửa, được phủ, và ủ qua đêm ở 37 °C. Các quần thể được đếm (giữa 1E+04 và 1E+06 CFU) và được nạo từ các thể thực khuẩn để điều chế thư viện thể thực khuẩn được làm giàu (như được mô tả trong WO 02/103012).

Việc chọn lọc vòng thứ hai được thực hiện sử dụng thể thực khuẩn giải phóng từ the vòng thứ nhất và cơ bản theo cùng nguyên tắc trừ thay đổi các kháng nguyên, pH và hoặc thêm các kháng thể đơn dòng chặn epitop. Chiến dịch phân tích trọng lượng thay đổi được áp dụng để chọn lọc liên kết mạnh nhắm đích đặc hiệu vùng thân được bảo tồn của HA. Để chọn lọc đối với các dòng vô tính đơn miền phản ứng chéo, cả lượng ít hơn của các kháng nguyên HA khác nhau, so với chọn lọc vòng thứ nhất được sử dụng. Bước rửa độ pH thấp được hướng dẫn trong nguyên tắc để làm tăng cơ hội chọn lọc các thể thực khuẩn mà có thể liên kết với thân và chặn sự thay đổi hình dạng của HA xảy ra ở độ pH 5,0 (Brandenburg và cộng sự 2013). Ở đây các ống miễn dịch phủ HA được ủ trong 10 phút với Tryple Select 5 lần pha loãng (trypsin tái tổ hợp; Invitrogen) để phân cắt HA_0 được phủ (vào HA_1-HA_2) sau đó là bước rửa và chặn. Sau khi ủ với các thể thực khuẩn, các ống được rửa như được mô tả trước đây, sau đó ủ 20 phút trong đệm xitric axit natri phosphat ở pH 5,1. Sau ba bước rửa PBS việc tách rửa thể thực khuẩn được tiếp tục như được mô tả ở trên. Việc thêm kháng thể IgG1 (10 µg/mL) trong suốt quá trình chọn lọc chặn các epitop có ưu thế miễn dịch ở đầu hoặc cổ của HA và còn có thể làm tăng cơ hội chọn lọc các thể thực khuẩn đơn miền liên kết với thân HA. Các kháng thể CR8033 và CR8071 (Dreyfus và cộng sự 2012) được thêm trong khi chặn các ống miễn dịch được phủ HA và trong quá trình ủ bằng ngân hàng thể thực khuẩn.

Hai hoặc ba vòng chọn lọc liên tục được thực hiện trước khi cô lập các sdAb riêng. Mỗi đầu ra chọn lọc là trình tự được phân tích đối với yếu tố làm giàu và chọn lọc tốt nhất được chọn cho phân tích tiếp theo. Các quần thể *E. coli* đơn được mang đi điều chế chiết xuất chất bao chứa các sdAb đơn dòng thô. Tóm lại, thể thực khuẩn được tách rửa được sử dụng để lây nhiễm chủng E. coli nuôi cấy SF110' (môi trường 2YT, 10 µg/mL tetraxyclin, 4% glucoza), các quần thể đơn mà được mang đi và nuôi trong tấm 96 giếng sâu (1 mL môi trường 2YT-ATG). Biểu hiện vùng VHH được cảm ứng bằng cách thêm IPTG (1 mM). Các chiết xuất chất bao được điều chế bằng cách hòa tan các viên vi khuẩn trong 150 µL đệm TES (100 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 500 mM sucroza, pH 8,0) trong 30 phút trên đá lạnh. Sốc thẩm lọc giải phóng đoạn chất bao và dịch nổi chứa sdAb đã lọc vô trùng và làm trong được sử dụng để sàng chức năng (xem Ví dụ 4).

Các sdAb từ sản xuất quy mô nhỏ (1 mL trong các tấm 96 giếng sâu) được tinh chế và cô đặc bằng cách sử dụng tấm quay 96 giếng Ni-NTA theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Song song với việc tạo ra chiết xuất chất bao nuôi cấy còn lại cảu các dòng vô tính riêng được sử dụng để tạo ra kho glyxerol và để cô lập ADN plasmid để tạo trình tự của gen VHH. Trình tự duy nhất được thử nghiệm thêm.

Chọn lọc chéo sử dụng protein HA từ cúm nhóm 1, nhóm 2 hoặc cúm B, cũng như bước rửa nghiêm ngặt ở pH thấp cho phép cô lập các thể thực khuẩn liên kết HA rộng. Việc chiết xuất chất bao của sản xuất *E. coli* quy mô nhỏ tạo ra mức protein có thể sinh sản thích hợp để sàng chức năng.

Ví dụ 4: Việc sàng chức năng đối với kháng thể đơn miền trung hòa virut cúm

SdAb chứa chiết xuất chất bao được phân tích trong thử nghiệm trung hòa virut (VNA) đối với khả năng của chúng ngăn ngừa nhiễm virut cúm cho tế bào động vật có vú. Nhằm mục đích này, các tế bào MDCK (ATCC, cat#CCL-34) được kết hạt trong tấm 96 giếng (4E+04 tế bào/giếng) và 4h sau khi ủ với hỗn hợp virut cúm (100 TCID50/giếng) và chiết xuất chất bao được lọc vô trùng (15 µL/giếng hoặc dịch pha loãng của chúng). Sau 3 ngày ủ ở 37°C và 10% CO_2, lượng virut mới tạo ra trong dịch nổi nuôi cấy tế bào được đánh giá bằng cách hemagglutinin hóa của 1% tế bào hồng cầu gà tây (TRBC) trong tấm đáy V (trung hòa các sdAb làm giảm tải virut trong dịch nổi tạo ra sự phòng ngừa hemagglutinin hóa của TRBC). Do nồng độ nạp sdAb là đã biết cho chiết xuất chất bao, các mẫu chỉ được cho điểm dương hoặc âm đối với trung hòa virut. Nhiều chủng cúm được thử song song để chọn lọc tốt hơn là các sdAb trung hòa rộng (xem Bảng 3a).

Kết luận là, sàng lọc chức năng tạo ra các sdAb mà có thể phân nhóm là virut cúm A nhóm 1, A nhóm 2, A nhóm 1 và 2, hoặc virut cúm B trung hòa.

Bảng 3a: Việc sàng lọc chức năng đối với kháng thể đơn miền trung hòa cúm ('+' thể hiện trung hòa, '-' thể hiện không trung hòa, A g1 đề cập đến cúm A nhóm 1, A g2 đề cập đến cúm A nhóm 2, B đề cập đến cúm B; các tế bào trống nghĩa là 'không được thử')

		A/New Caledonia/20/99	A/Puerto Rico/8/34-MA	A/PR8 H5N1 HK97	A/Việt Nam/1194/04	A/Brisbane/10/2007	A/HK/1/68-MA	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	B/Lee/40
		A nhóm 1				A nhóm 2			B		
Lớp	Đơn miền	H1N1	H1N1	H5N1	H5N1	H3N2	H3N2	H7N3			
A g1	SD1016	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
A g1	SD1018	+			+	-		-			
A g1	SD1027	+			+	-		-			
A g1	SD1071	+			+	-		-			
A g1	SD1072	+			+	-		-			
A g1	SD1074	+			+	-	-	-	-	-	-
A g1	SD1076	+	+	+	+	-	-	-			
A g1	SD1034	+	+		+	-	-	-	-	-	-
A g1	SD1035	+			-	-		-			
A g2	SD1014	-	-		-	+	-	+			
A g2	SD1017	-	-		-	-	+	+			
A g2	SD1025	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
A g2	SD1036	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
A g2	SD1046	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
A g2	SD1047		-		-		-	+			
A g2	SD1048	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
A g2	SD1049	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
A g2	SD1070	-	-	-	-	+		+		-	
A g2	SD2020				-	+		-			
A g1 + g2	SD1038	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
A g1 + g2	SD1045	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
A g1 + g2	SD1069	+	+	+	+	-	-	+			
A g1 + g2	SD1073	+	+	+	+	-	-	+			
B	SD1083	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
B	SD1084	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
B	SD1085	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
B	SD1086	-				-			+	-	+
B	SD1087	-				-			+	-	+
B	SD2086	-				-			-	-	+

Ví dụ 5: Biểu hiện và tinh chế kháng thể đơn miền

Trình tự sdAb liên quan được tách dòng vào vectơ biểu hiện nhân thực chuẩn thích hợp để dùng trong tế bào huyền phù Expi293. Giai đoạn sản xuất được thực hiện trong 5-6 ngày. Các sdAb được biể hiện được bài tiết vào môi trường nuôi cấy tế bào. Trước khi xả hết glucoza từ môi trường, dịch nổi nuôi cấy được thu, ly tâm, và lọc vô trùng. Các sdAb được tinh chế sử dụng nền kháng His chứa ion niken (cột HIS-Tag đầy đủ; Roche, cat#06781543001) và được tách rửa sử dụng nồng độ Imidazol cao (300 mM). Nước tách rửa được trao đổi đệm thành đệm thành phẩm của nó (20 mM NaAc, 75 mM NaCl, 5% Sucroza pH5,5) sử dụng cột khử muối (cột khử muối HiPrep 26/10, GEHC cat#17-5087) và được cô đặc bằng cách sử dụng thiết bị lọc quay Amicon Ultra 3K (Millipore, cat#UFC900324). Sau khi xác định nồng độ, các phân ước của các sdAb tinh khiết còn được đặc trưng bằng cách xác định SDS-PAGE, HPSEC, SEC-MALS và nội độc tố. Sản lượng tối thiểu bằng 5 mg sdAb tinh chế ngoài thể tích chuyển nhiễm 600 mL thu được cho tất cả các cấu trúc. Chỉ các mẻ sdAb với hơn 95% hàm lượng monome và phân tử khối chính xác khi dược dùng để đặc trưng thêm.

Đối với các áp dụng được chọn lọc các sdAb không có (ví dụ HIS-tag) là mong muốn. Các sdAb không thẻ được tinh chế qua sắc ký trao đổi ion nhiều bước (IEX). Dịch nổi được làm trong và lọc được pha loãng hai lần trong dH_2O để giảm tính dẫn điện, độ pH được đặt đến 8,0, và mẫu được tải lên nền Capto Q Impress tích điện dương (GEHC, cat#17-5470-02). Các sdAb không nạp được giữ trong dòng chảy mà sau khi qua đó chúng được điều chỉnh đến pH 3,5. Bây giờ các sdAb tích điện dương được lấy trên cột HiTrap Capto SP ImpRes tích điện âm (GEHC, cat#17-5468-55) và được tách rửa sử dụng nồng độ natri clorua cao. pI của sdAb có thể thay đổi lớn hơn và phương pháp này được sử dụng cho các phân tử với điện tích âm đến +1,0 ở pH 8 và ít nhất điện tích hơn +10 trong khoảng pH 3 đến 5. Các sdAb được tách rửa còn được xử lý như được mô tả ở trên.

Như được thể hiện ở đây, các chiến lược tinh chế và biểu hiện tế bào Expi293 trên cơ sở thẻ HIS và trao đổi ion cho các cấu trúc không thẻ thu được số lượng và chất lượng cao các cấu trúc sdAb monome.

Ví dụ 6: Đặc trưng hóa kháng thể đơn miền

Chiều rộng của trung hòa virut cúm

Các chuẩn độ trung hòa của các sdAb được tinh chế được đánh giá bằng cách thử nghiệm khoảng nồng độ trên tấm rộng của các chủng virut cúm sử dụng thử nghiệm trung hòa virut như được mô tả trong Ví dụ 4. Các chuẩn độ được báo cáo trong Bảng 4 - 7. Trên cơ sở hoạt tính của chúng, các sdAb có thể được chia thành các phân tử trung hòa cúm A nhóm 1 (bao gồm các virut H1, H5, H2, H6, H11, H9, H8, và H12), các phân tử trung hòa cúm A nhóm 2 (bao gồm các virut H3, H4, H14, H7, và H10), và các phân tử trung hòa cúm B (bao gồm các virut Yamagata, Victoria, và virut có trước/cũ). Đáng quan tâm là, một số trong các sdAb có khả năng trung hòa bệnh cúm A từ cả nhóm 1 và nhóm 2 (Bảng 6).

Bảng 4. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) cho kháng thể đơn miền lớp A nhóm 1 (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

Kiểu phụ	Chủng virut cúm	SD1016	SD1018	SD1027	SD1034	SD1035	SD1071	SD1072	SD1074	SD1076
H1N1	A/California/07/09	9,1								3,1
	A/New Caledonia/20/99	7,1	>1000	862,0	160,6	74,8	1256,4	78,5	112,9	22,1
	A/Puerto Rico/8/34-MA	15,7			756,1					8,7
H5N1	A/PR8 H5N1 HK97	27,8								66,8
	A/Việt Nam/1194/04	29,3	614,6	>1000	721,5	>1000	111,1	443,9	638,4	84,7
H2N2	A/Guiyang/1/57									>1000
	A/WF/HK/MPU3156/05									38,5
H3N2	A/Brisbane/10/07	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	A/HK/1/68-MA	>1000			>1000					>1000
	A/Panama/2007/99	>1000								
	A/Wisconsin/67/05	>1000								>1000
H4	A/WF/HK/MPA892/06	>1000								>1000
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	>1000								
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49	>1000								>1000
Victoria	B/Brisbane/60/08	>1000								
Yamagata	B/Florida/04/06	>1000								

Bảng 5. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) cho kháng thể đơn miền lớp A nhóm 2 (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

Kiểu phụ	Chủng virut cúm	SD1014	SD1017	SD1025	SD1036	SD1046	SD1047	SD1048	SD1049	SD1070	SD2020
H1N1	A/California/07/09	>1000	>1000		>1000	>1000		>1000	>1000	>1000	
	A/New Caledonia/20/99	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000		>1000	>1000	>1000	
	A/Puerto Rico/8/34-MA	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	
	A/Brisbane/59/07	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000		
	A/Mississippi/03/01 274H				>1000						
	A/Đảo Solomon/3/2006 (IVR 145)				>1000						
	A/WSN/33				>1000						
	A/HK/54/98				>1000						
	A/Christchurch/16/10				>1000						
H1N2	A/Env/HK/MPU3156/05				>1000						
H5N1	A/PR8 H5N1 HK97				>1000	>1000		>1000			
	A/Việt Nam/1194/04	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	A/Indonesia/5/05				>1000						
H5N2	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPF461/07				>1000						
	A/Vịt trời mareca Âu Á/HK/MPF333/07				>1000						
H2N2	A/Guiyang/1/57				>1000						
	A/AnnArbor/23/57				>1000						
	A/Env/HK/MPU3156/05				>1000						

H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09				>1000						
	A/Đài Loan/2/2013				>1000						
H6N8	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPD411/07				>1000						
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07				>1000						
H9N2	A/Ck/HK/SSP176/09				>1000						
	A/Chim cốc to/MP2934/04				677,4						
	A/HK/466419/09				>1000						
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08				>1000						
H8N2	A/Env/MPJ1258/09				>1000						
H12N5	A/Env/MPK659/09				>1000						
H3N2	A/Brisbane/10/07	>1000	>1000	>1000	86,7	6,6		19,5	19,1	15,3	9,3
	A/HK/1/68				114,6	202,0					
	A/HK/1/68 (D375N, I395V)				>1000	>1000					
	A/HK/1/68 (E443K)				>1000	202,0					
	A/HK/1/68 (G379R)				>1000	570,7					
	A/HK/1/68 (I395V)				>1000	>1000					
	A/HK/1/68 (L331I, E443K)				>1000	202,0					
	A/HK/1/68 (N8S, E443K)				>1000	202,0					
	A/HK/1/68 (R201G, L331I, E443K)				>1000	339,3					
	A/HK/1/68-MA	>1000	>1000	>1000	73,2	26,4	>1000	110,4	76,1		

	A/Panama/2007/99				>1000	>1000		>1000			
	A/Wisconsin/67/05	>1000	>1000		>1000	>1000		>1000	>1000	>1000	304,0
	A/Fukui/45/04				>1000						
	A/Aichi/2/68				6,5						
	A/Hiroshima/52/05				>1000						
	A/Johannesburg/33/94				600,6						
	A/Perth/16/09				76,4						
	A/Victoria/210/09				540,2						
	A/HK/1174/99				>1000						
H3N?	A/Env/MPJ193/09				41,0						
H4	A/WF/HK/MPA892/06				40,4	34,3		34,3			
H4N1	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPB1368/06				80,7						
H4N6	A/Chim cốc to/MPB1683/06				44,5						
H14N5	A/Vịt trời/Astrakhan/263/1982				16,2						
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	136,8	34,7	52,0	10,9	26,4	509,7	20,6	114,6	366,2	>1000
H7N7	A/PR8 H7N7-NY				8,8	25,9		93,0			
	A/Bắc Shoveler/MPF518/08				44,7						
	A/Hà Lan/219/2003				28,9						
	A/Mòng két thường/MPF139/07				18,3						
H7N9	A/Anhui/1/13				65,9	46,1					
	A/Thượng Hải/1/13				101,2						

	A/Thượng Hải/2/13				33,0						
H10N7	A/gà con/Đức/N/49				22,2	34,3		34,3			
H10N8	A/Jiangxi/346/2013				83,9						
H10N3	A/Mòng két thường/MPH11/08				28,9						
H10N9	A/Bắc Shoveler/MPE2531/08				19,9						
Victoria	B/Brisbane/60/08				>1000	>1000		>1000			
Yamagata	B/Florida/04/06				>1000	>1000		>1000		>1000	

Bảng 6. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) cho kháng thể đơn miền lớp 1 và A nhóm 2 (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử')

Kiểu phụ	Mẫu	SD1038	SD1045	SD1069	SD1073
H1N1	A/California/07/09	17,5	85,9	3,3	30,3
	A/New Caledonia/20/99	10,1	165,6	20,8	98,9
	A/Puerto Rico/8/34-MA	8,8	206,4	12,8	89,6
	A/Brisbane/59/07	3,1			
	A/Mississippi/03/01 274H	4,7			
	A/Đảo Solomon/3/2006 (IVR 145)	4,1			
	A/WSN/33	5,0			
	A/HK/54/98	16,5			
	A/Christchurch/16/10	2,6			
H1N2	A/Env/HK/MPU3156/05	40,5			
H5N1	A/PR8 H5N1 HK97	9,7	117,2	241,7	179,1
	A/Việt Nam/1194/04	30,1	63,5	74,0	223,9
	A/Indonesia/5/05	32,8			
H5N2	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPF461/07	18,8			
	A/Vịt trời mareca Âu Á/HK/MPF333/07	11,0			

H2N2	A/Guiyang/1/57	101,7			
	A/WF/HK/MPU3156/05	31,4			
	A/AnnArbor/23/57	33,0			
	A/Env/HK/MPU3156/05	23,2			
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09	16,2			
	A/Đài Loan/2/2013	15,3			
H6N8	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPD411/07	13,2			
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07	160,0			
H9N2	A/Ck/HK/SSP176/09	90,8			
	A/Chim cốc to/MP2934/04	104,6			
	A/HK/466419/09	700,0			
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08	53,4			
H8N2	A/Env/MPJ1258/09	58,7			
H12N5	A/Env/MPK659/09	>1000			
H3N2	A/Brisbane/10/07	19,0	640,9	>1000	>1000
	A/HK/1/68	40,2	>1000	>1000	>1000
	A/Fukui/45/04	632,5			
	A/Aichi/2/68	127,2			
	A/Johannesburg/33/94	442,7			
	A/Perth/16/09	253,0			
	A/Victoria/210/09	253,0			
H3N?	A/Env/MPJ193/09	185,4			
H4	A/WF/HK/MPA892/06	>1000	492,4	>1000	>1000
H4N1	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPB1368/06	484,7			
H4N6	A/Chim cốc to/MPB1683/06	275,2			
H14N5	A/Vịt trời/Astrakhan/263/1982	253,0			
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	>1000	>1000	>1000	135,1
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	80,6	>1000		
	A/Bắc Shoveler/MPF518/08	441,4			

	A/Hà Lan/219/2003	180,6			
	A/Mòng két thường/MPF139/07	359,1			
H7N9	A/Anhui/1/13	253,0			
	A/Thượng Hải/1/13	503,0			
	A/Thượng Hải/2/13	239,1			
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49	468,6	984,7	>1000	316,6
H10N8	A/Jiangxi/346/2013	239,1			
H10N3	A/Mòng két thường/MPH11/08	300,6			
H10N9	A/Bắc Shoveler/MPE2531/08	327,0			
Victoria	B/Brisbane/60/08	>1000	>1000		
Yamagata	B/Florida/04/06	>1000	>1000		

Bảng 7. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) đối với kháng thể đơn miền nhóm B (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

Kiểu phụ	Mẫu	SD1083	SD1084	SD1085	SD1086	SD1087	SD2086
Victoria	B/Brisbane/60/08	178,5	20,5	40,7	826,6	10,2	934,2
	B/Malaysia/2506/04	293,8	34,9	66,3	>1000	79,1	546,1
Yamagata	B/Florida/04/06	219,7	68,8	186,9	>1000	>1000	814,7
	B/Harbin/7/94	258,9	240,0	631,2	>1000	503,0	963,8
	B/Massachusetts/02/12		40,0				
Cũ	B/Lee/40	216,7	>1000			6,5	273,1

Chiều rộng của liên kết với HA

Nền giao thoa lớp sinh học Octet Red384 (Forté Bio, Pall) được sử dụng để phân tích liên kết thời gian thực không nhãn của tương tác protein – protein trong phương pháp nhúng nhanh và đọc trên bề mặt của cảm biến đặc hiệu. Sự thay đổi về khối phát hiện ở đầu của cảm biến chứng năng hóa cho phép nghiên cứu sự liên kết các sdAb vào HA tái tổ hợp. Khi đã làm trên khoảng các nồng độ, không chỉ liên kết chung mà cả K_D của các sdAb cũng được xác định.

Các sdAb tinh chế với thẻ HIS đầu C được lấy lên cảm biến kháng His (pha tải, cảm biến kháng Penta-His, Forté Bio, cat# 18-0020). Sau đó các cảm biến tải sdAb được ủ với các kiểu phụ HA khác nhau (20 µg/mL) để thử nghiệm liên kết (pha kết hợp). Bước cuối cùng của thử nghiệm là ủ cảm biến trong đệm động lực để phát hiện tốc độ phân tách của phức HA-sdAb. Khả năng liên kết của các sdAb được thử được liệt kê trong Bảng 8. Thông thường, các sdAb liên kết các HA của nhiều chủng hơn chúng có thể trung hòa. Phổ liên kết rộng liên quan đến ái lực riêng của chúng đối với HA (cũng xem Bảng 9 với các giá trị K_D).

Bảng 8. Phát hiện không nhãn sdAb liên kết với HA ('+' thể hiện liên kết với HA, '-' thể hiện không có liên kết, A g1 đề cập đến cúm A nhóm 1, A g2 đề cập đến cúm A nhóm 2, B đề cập đến cúm B; các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

		A/New Caledonia/20/99	A/Puerto Rico/8/34-MA	A/Brisbane/59/07	A/PR8 H5N1 HK97	A/Việt	A/Brisbane/10/07	A/HK/1/68	A/Wisconsin/67/05	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	B/Lee/40
		A nhóm 1					A nhóm 2				B		
Nhóm	Đơn miền	H1N1	H1N1	H1N	H5N	H5N	H3N	H3N	H3N	H7N3			
A g1	SD1016	+	+	+	+	+	-	-		-	-	-	
A g1	SD1018	+				+							
A g1	SD1071	+				+	-			-	-	-	
A g1	SD1072	+				+	-			-	-	-	
A g1	SD1074	+				+	-			-	-	-	
A g1	SD1076	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
A g1	SD1035	+		+				-		-	-	-	
A g2	SD1017	-		-		-	+	+		+	-	-	
A g2	SD1025						+			+			
A g2	SD1070					-	+			+	-	-	
A g2	SD2020						+						
A g1 + g2	SD1014	+		-		+	+	+	-	+	-	-	
A g1 + g2	SD1027	+				+	+			+	-		

A g1 + g2	SD1034	+	+	+		+	+	+		-	-	-	
A g1 + g2	SD1036	+		-		+	+	+		+	-	-	
A g1 + g2	SD1038	+	+	+	+	+	+	+		+	-		
A g1 + g2	SD1045	+	+	+	+	+	+	-		-	-	-	
A g1 + g2	SD1046	+		+		+	+	+		+	-	-	
A g1 + g2	SD1047	+				+		+		+	-		
A g1 + g2	SD1048	+		-		+	+	+		+	-	-	
A g1 + g2	SD1049	+		-		+	+	+	-	+	-	-	
A g1 + g2	SD1069	+	+	+	+	+	+		-	+	-	-	
A g1 + g2	SD1073	+	+		+	+	-			+	-	-	
B	SD1083	-					-				+	+	+
B	SD1084	-					-				+	+	
B	SD1085	-					-				+	+	
B	SD1086	-					-				+	+	+
B	SD1087	-					-				+	+	+

Giao thoa lớp sinh học không nhãn còn được dùng để xác định hằng số phân tách cân bằng (các giá trị K_D) là số đo hiệu lực liên kết giữa các sdAb và các phân tử HA tái tổ hợp của các chủng cúm khác nhau. Các giá trị K_D được xác định bằng cách khớp đáp ứng liên kết của khoảng nồng độ sdAb ở trạng thái bền vững (đáp ứng liên kết trung bình của 10 giây cuối được đo ở trạng thái ổn định trong pha kết hợp) để thu được nồng độ ở 50% bão hòa, mà phản ánh giá trị K_D ($R = R_{max}*[sdAb]/(K_D + [sdAb])$). Loạt dịch pha loãng được đo là các giá trị K_D trung bình sao và hình học được báo cáo trong Bảng 9.

Bảng 9. Ái lực của các sdAb được chọn. Hình học nghĩa là các giá trị K_D (nM) của sdAb liên kết với HA (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử')

	H1N1	H1N1	H3N2	H3N2	H3N2	H7N3	H7N9	Victoria
	A/New Caledonia/20/1999	A/Brisbane/59/07	A/HK/1/68	A/Wisconsin/67/05	A/Brisbane/10/2007	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	A/Hangzhou/1/2013	B/Brisbane/60/08
SD1036	230	290	2	122	10	2	3	
SD1038	4	3	44	42	14	88	57	
SD1016	6							
SD1045	5							
SD1046					2	3		
SD1048					3	3		
SD1083								3
SD1084								109

Cạnh tranh của kháng thể đơn miền với chất liên kết HA khác

Nghiên cứu cạnh tranh liên kết được thiết kế để sàng lọc các sdAb cho cạnh tranh giữa chính chúng và với các protein liên kết HA khác, bao gồm các kháng thể đơn dòng (IgG) đã đặc trưng hóa với epitop đã biết trên HA. Nếu cạnh tranh được thấy, có vẻ như cả haia phân tử liên kết với epitop tương tự hoặc ít nhất epitop chồng ở bề mặt của HA.

Theo đây thử nghiệm cạnh tranh AlphaLISA (Perkin Elmer) được xác định mà liên quan đến HA biotin hóa (Protein Sciences, 10 µL, 0,5 nM nồng độ cuối trong 50 µL) được liên kết bởi các IgG hoặc các sdAb gắn thẻ His (Perkin Elmer, 10 µL, 0,3 nM nồng độ cuối trong 50 µL). Tương tác giữa HA và chất liên kết được phát hiện sau 1h ủ ở RT với hai hạt, hạt cho streptavidin nhận diện HA (10 µL của 10 µg/mL) và hạt nhận kháng Fc hoặc kháng His (10 µg/mL) nhận diện hoặc là các IgG hoặc các sdAb được dùng. Nếu sau một giờ ủ nữa hạt cho kích thích (680 nm) và hạt nhận ở gần nhau, việc truyền năng lượng (oxy đơn) có thể được đo là tín hiệu phát sáng của hạt nhận. Cường độ tín hiệu trong định dạng thử nghiệm tương đồng này là tỷ lệ trực tiếp với độ mạnh liên kết (ái lực/sự cần) giữa cả hai đối tác liên kết. A competitor, phụ thuộc vào ái lực và nồng độ của nó (thường được thử trong khoảng từ

100 nM đến 0,5 pM) có thể làm gián đoạn tín hiệu AlphaLISA dẫn đến đường cong ức chế xích ma mà khớp với mẫu hồi quy không tuyến tính logistic bốn thông số chuẩn trong SPSS. Trung bình của các giá trị pIC50 được tính toán được thể hiện trong Bảng 10 và 11.

Bảng 10 và 11 thể hiện trung bình của các giá trị AlphaLISA pIC50 (loga âm của một nửa nồng độ ức chế tối đa, các giá trị cao hơn chỉ ra hiệu quả cao hơn theo cấp số mũ). 'H1_Cal_HA' đề cập đến H1N1 A/California/07/2009, 'H1_NCa_HA' đề cập đến HA của H1N1 A/New Caledonia/20/1999, 'H5_Vie_HA' đề cập đến HA của H5N1 A/Việt Nam/1203/2004, 'H3_Bri_HA' đề cập đến HA của H3N2 A/Brisbane/10/2007, 'H3_Wis_HA' đề cập đến HA của A/Wisconsin/67/2005, 'H7_Net_HA' đề cập đến HA của H7N7 A/Hà Lan/219/2003; B_Bri_HA' đề cập đến HA của B/Brisbane/60/2008; 'B_Flo_HA' đề cập đến HA của B/Florida/04/2006 'CR8033', 'CR8071' và 'CR9114' là các IgG liên kết HA được đặc trưng bởi Dreyfus và cộng sự 2012. '2D1' đề cập đến IgG liên kết với vị trí liên kết thụ thể của HA được đặc trưng bởi Xu và cộng sự (2010). 'CR8020' là IgG liên kết với thân của HA được đặc trưng bởi Ekiert và cộng sự (2011). '39.29' là IgG liên kết với thân của HA được đặc trưng trong WO2014078268. Tất cả SDxxxx có thẻ His dùng để phát hiện trừ các phiên bản 'không thẻ' được chỉ ra. Các tế bào trống nghĩa là 'không được thử'.

Bảng 10: Cạnh tranh sdAb đối với liên kết với HA của virut cúm A.

	SD1014	SD1016	SD1036	SD1038	SD1046	SD1083	SD1084	SD1087
H1_Cal_HA_2D1			< 7	< 7	< 7			< 7
H1_Cal_HA_CR9114	< 7	10,3	< 7	9,9	< 7			< 7
H1_NCa_HA_CR9114	< 7	9,9	< 7	10,1				
H1_Cal_HA_SD1038			< 7	9,9		< 7	< 7	< 7
H5_Vie_HA_CR9114	< 7	9,6	< 7	9,3				
H3_Bri_HA_CR8020	7,2	< 7	9,2	7,8	9,6			
H3_Bri_HA_CR8057	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7			
H3_Bri_HA_CR9114	7,8	< 7	9,4	8,6	9,9			< 7

H3_Bri_HA_SD1036			9,1	7,9				< 7
H3_Bri_HA_SD1038			9,3	8,3		< 7	< 7	< 7
H3_Bri_HA_39,29			9,2	8,3				< 7
H3_Wis_HA_CR9114	< 7	< 7	7,8	8,0				
H3_Wis_HA_CR8020	< 7	< 7	7,2	7,2				
H3_Wis_HA_CR8057	< 7	< 7	< 7	< 7				
H7_Net_HA_CR9114	9,2	< 7	9,3	7,5				
H7_Net_HA_SD1038						< 7	< 7	

Bảng 11: Cạnh tranh sdAb đối với liên kết với HA của virut cúm B.

	SD1014	SD1036	SD1038	SD1083	SD1084	SD1085	SD1086	SD1087
B_Bri_HA_CR8071				< 7	< 7		< 7	< 7
B_Bri_HA_CR9114	< 7	< 7	< 7	9,4	7,4		8,6	7,5
B_Bri_HA_SD1083		< 7		8,9				
B_Bri_HA_SD1084		< 7		< 7	9,7			
B_Bri_HA_SD1085		< 7		8,7				
B_Bri_HA_SD1086		< 7		9,1				
B_Bri_HA_SD1087		< 7		9,0	< 7			
B_Flo_HA_CR8033				< 7	8,5	< 7	< 7	< 7
B_Flo_HA_CR8071				< 7	< 7		< 7	
B_Flo_HA_CR9114				9,3	8,0		8,0	8,8
B_Flo_HA_SD1083		< 7		9,0				
B_Flo_HA_SD1084		< 7		< 7				
B_Flo_HA_SD1085		< 7		8,9				
B_Flo_HA_SD1086		< 7		9,2				
B_Flo_HA_SD1087		< 7		9,1				

Chặn liên kết thụ thể - ức chế hemagglutinin hóa

Thử nghiệm ức chế hemagglutinin hóa, biến thể thông thường cảu thử nghiệm HA, được sử dụng để thử các sdAb về khả năng liên kết gần với đỉnh của vùng đầu HA và chặn vật lý tương tác với thụ thể sialic axit trên tế bào đích, ở đây là tế bào hồng cầu. Nếu sdAb ở nồng độ đủ chặn tương tác với sialic axit sau đó "agglutinin hóa" (tế bào hồng cầu kết nhóm với nhau) bị ức chế. Loạt dịch pha loãng của các sdAb được điều chế trong PBS (25 µL/giếng) và 25 µL 8 HAU/50 µL dịch pha loãng virut được thêm và trộn. Sau khi ủ trong 1 h ở 37°C, 50 µL 1% tế bào hồng cầu gà tây (TRBC) được thêm và trộn. Sau khi ủ trong 30 đến 60 phút ở RT mẫu agglutinin hóa được choh điểm bằng mắt (tạo thành nước mắt). Bên cạnh mẫu sao bốn và kháng thể đối chứng dương, chuẩn độ ngược của virut nạp được lấy đồng thời. Chuẩn độ ức chế hemagglutinin hóa, nồng độ tối thiểu mà ở đó tất cả tương tác của virut với thụ thể sialic axit trên TRBC bị chặn được tính toán sử dụng công thức Spearman-Kärber.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 12. Tất cả các sdAb liên kết virut cúm A là âm tính (tức là có chuẩn độ HI >50 µg/mL).

Bảng 12. Chuẩn độ ức chế hemagglutinin hóa (µg/mL) của kháng thể đơn miền (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	B				H5N1
	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06	B/Harbin/7/94	B/Lee/40	A/Việt Nam/1194/04
SD1083	>50	>50	>50	>50	>50
SD1084	0,07	0,42	1,10		>50
SD1087	>50	>50	>50	>50	>50

Cùng với đặc điểm liên kết và trung hòa của nó, SD1084 thể hiện là chất liên kết đầu HA mạnh và ngăn ngừa liên kết với thụ thể sialic axit.

Ức chế thay đổi hình dạng của HA bằng các sdAb liên kết thân

Để chứng minh rằng các sdAb liên kết thân, tương tự với các kháng thể chúng cạnh tranh với, ngăn ngừa thay đổi hình dạng của HA và nhờ đó chặn dung hợp virut và lây nhiễm

về sau, thử nghiệm được phát triển mà đo sự có mặt của đầu HA (HA1) sau điều trị pH thấp và giảm cầu disulfua kết nối giữa HA1 và HA2 (Brandenburg và cộng sự2013).

Thử nghiệm thay đổi hình dạng là dựa trên dò không nhãn và được thực hiện sử dụng nền giao thoa lớp sinh học Octet Red384 (Forté Bio, Pall). Đầu tiên mẻ HA tái tổ hợp được biotinyl hóa đầu C được phân cắt (250 µg HA được ủ với 10 µL 0,05% Trypsin-EDTA trong 20 phút ở 37°C sau đó 30 µL DTI được thêm để dừng hoạt tính Trypsin). Sau đó HA (2 µg/mL) được lấy trên cảm biến streptavidin (Forté Bio, cat#18-5020) trong Octet sau khi được ủ với đối tác liên kết (các sdAb, kháng thể đối chứng dương và âm lên đến 50nM). Sau bước ủ này, cảm biến sẽ được lộ ra khoảng pH (pH6,5 đến 5,0 trong các bước 0,2 pH). Nếu đối tác liên kết không làm ổn định và chặn HA nó sẽ trải qua thay đổi hình dạng; vùng đầu HA1 di chuyển đi trong khi vùng HA2, bao gồm cơ cấu dung hợp, gấp lại lần nữa và làm nhô ra peptit dung hợp hướng ra ngoài. HA1 bây giờ sẽ chỉ kết nối với HA2 thông qua cầu disulfua mà có thể bị khử do phơi lộ DTT trong bước thử nghiệm cuối (50 mM DTT trong PBS). HA1 sau đó sẽ phân tách từ vùng HA2 được biotinyl hóa, tạo ra phát hiện mất đáng kể khối lượng trên bộ dò. Kết quả được tổng hợp trong bảng 13.

Bảng 13. Ngăn ngừa thay đổi hình dạng của HA bởi kháng thể đơn miền. '++' đề cập đến ức chế mạnh và '+' ức chế trung bình của thay đổi hình dạng của HA. '-' đề cập đến sự không ức chế. Các tế bào trống nghĩa là 'không được thử'.

	H1	H3	H7	H7	Victoria
	A/Brisbane/59/07	A/HK/1/68-MA	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	A/Hangzhou/1/2013	B/Brisbane/60/08
SD1036	-	++	++	++	-
SD1038	++	+	+/-	+/-	-
SD1046	+	++			-
SD1069	++	++			-
SD1083	-	-			++
SD1084	-	-			-
SD1087	-	-			++

Các kết quả thể hiện rằng các sdAb liên kết thân HA có khả năng ngăn ngừa sự thay đổi hình dạng của HA theo đặc điểm trung hòa của chúng. Khả năng này đòi hỏi sdAb ở lại liên kết ở pH thấp tương tự với các điều kiện trong hạt cơ quan nội bào mới nhất. Mức chặn thay đổi hình dạng tương quan dương với chuẩn độ trung hòa của chúng trên các chủng cúm tương ứng.

Trình tự của kháng thể đơn miền

Trình tự của các sdAb được chọn và được đặc trưng theo sáng chế được liệt kê trong Bảng 14. Trình tự của các vùng CDR được liệt kê trong Bảng 14a.

Bảng 14. Trình tự của kháng thể đơn miền theo sáng chế.

Nhóm	Đơn miền	Trình tự	SEQ ID NO:
A g1	SD1018	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGQTYHMGWFR QTPGNERESVAAVTWSGAVTRYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLVPEDTAIYYCAATRSMAPIIQLSPG SYDYWGPGTQVTVSS	1
A g1	SD1071	EVQLVESGGGLVQTGESLRLSCAFSGFTYSTYWMYW VRQGPEKGLKWVSSTNAAGTVTYYAANVRDRFTAS KDNAKNTLYLQMNRLKPEDTGLYYCASKDGLIVAA TLDDYDYRGQGTQVTVSS	2
A g1	SD1035	EVQLVESGGGLVQAGGTLRLSCAASGSAVSISRMAW YRQAPGKQRELVADIFSGGGTNYADSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSARSAVAAIHWDQ YDYWGQGTQVTVSS	3
A g1	SD1016	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGMFFGIAAMG WYRQAPGKQRELVANITSDFSTNYADSVKDRFTISRD	4

		NAENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADSLGTGWRHY YYWGQGTQVTVSS	
A g1	SD1072	EVQLVESGGGLVEAGGSLRLSCAVSGRTFSMYATGW FRQAPGKEREFVAAINSSGDKTTYADSVEGRFTISRDI GTVYLQMNNLNPEDTAVYYCAAARTLAVVTIPGGY EYWGQGTQVTVSS	5
A g1	SD1074	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRNFDAIGAMG WYRQAPGKQRELVAEITSDGSTNYTDSVKGRFTISRD NALRTMYLQMNALEPEDTAVYYCKADISIYGLTNFP YWGQGTQVTVSS	6
A g1	SD1076	EVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAGSGFAFSIATMGW YRQAPGKQRELVADITSGGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADSLATGWRQYS YWGKGTQVTVSS	7
A g2	SD1017	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMAWFR QAPGKEREFVAHINALGTRAYYSDSVEGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLEPEDTAVYVCAAGGQWRAAPVAD AAQYDFWGQGTQVTVSS	8
A g2	SD1025	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMAWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVQGRFTISRDNA KNTEYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGGQWRAAPVAD AAQYDFWGQGTQVTVSS	9
A g2	SD1070	EVQLVESGGGLVQAGGSLRISCAASGRTFSIYSMGWF RQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYADSMKERFTISADN ARNTLYLQMNSLKFEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQAD YWGQGTQVTVSS	10

A g2	SD2020	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAAGGAFNRQLVA WFRQAPGKKREFVATVTTSGGSSYYADSVKGRFTISR DTAKNTVALQMNSLKAEDAAVYYCAARDSFTVAPY YPPESYAYWGQGTQVTVSS	11
A g1 + g2	SD1069	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMG WFRQAPGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVKGRFTISRE NGRNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQGG DRPQAYDYWGQGTQVTVSS	12
A g1 + g2	SD1046	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWF RQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDN ARNTLYLQMNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQA DYWGQGTQVTVSS	13
A g1 + g2	SD1048	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVASGRTSSMYSIGW FRQAPGKEREFVAVIGWYSGRTFYTDSMKGRFTISRD NARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAANGPLRLSNQ ADYWGQGTQVTVSS	14
A g1 + g2	SD1049	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSLYSVGW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYVDSMKGRFTISRD NAKNTVYLQMNDLKVEDTAVYYCAAAKGPLRLSNQ ADYWGQGTQVTVSS	15
A g1 + g2	SD1027	EVQLVESGGGMVQAGGSLRLSCAASGGTFSLYHMG WFRQAPGEEREFVAAISGSGGNTYYADSVKGRFTISR DNNKNTVYLQMSSLEPEDTAVYFCAAMKWPGILRD ANAYDYWGQGTQVTVSS	16
A g1 + g2	SD1036	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNA	17

		KNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTQVTVSS	
A g1 + g2	SD1014	EVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGRTYAMAWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNA KNTEYLQMNSLNPEDTAVYYCAAGGQWRAAPVAD AAQYDFWGQGTQVTVSS	18
A g1 + g2	SD1047	EVQLVESGGGLVQAGGSLRISCAASGRTYAMAWFRQ APGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKDRFTISRDNAK NTEYLQMNSLKPEDTAVYYCVAGGQWRAAPVAAAE SYDFWGQGTQVTVSS	19
A g1 + g2	SD1038	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS	20
A g1 + g2	SD1045	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSSFSINVMGW YRQAPGKQREMVATITYGGSTNYVDSVKGRFTISRD NAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNSRLAQINYWGQ GTQVTVSS	21
A g1 + g2	SD1073	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSAFSIAAMGW YRQAPGKQRELVATITTGGSTNYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCTAKSVVAETFGDLY NYWGQGTQVTVSS	22
A g1 + g2	SD1034	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGTIFGIRVNTMG WYRQAPGEQRELVATITRSGGTNYADSVKDRFTISG DFAKDTVYLQMMHLKPEDTAVYYCNGRWALTDYW GQGTQVTVSS	23

B	SD1083	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGW FRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRD NAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	24
B	SD1084	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRD NAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTQVTVSS	25
B	SD1085	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTVSTD NAKNTVYLQMNGLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS	26
B	SD1087	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVISGLSLDTYAVGWF RQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTVSTDN AKNTVYLQMNGLQPEDTARYYCATESRYYCSDNWP APQRYIYWGQGTQVTVSS	27
B	SD1086	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGSISSIDYMRWY RQYPGKHRELVATITSGGAADSRDSVKGRFTVSRGN AANTMYLQMNNLKPEDTAVYYCNAYGLEIGAHWG RGTQVTVSS	28
B	SD2086	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGQTFSSYAMGW FRQAPGKEREFVAAISWNGGSTYYADSVKGRFTISRE SPENLVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARGAYYTGSYY LGSTYDYWGQGTQVTVSS	29

Bảng 14a. Trình tự của vùng CDR của kháng thể đơn miền theo sáng chế

	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
SD1018	QTYHMG (227)	AVTWSGAV (228)	AATRSMAPIIQLSPGSYDY (229)
SD1071	FTYSTYWMY (230)	STNAAGTV (231)	ASKDGLIVAATLDDYDY (232)
SD1035	SAVSISRMA (233)	DIFSGGG (234)	SARSAVAAIHWDQYDY (235)
SD1016	MFFGIAAMG (236)	NITSDFS (237)	AADSLGTGWRHYYY (238)
SD1072	RTFSMYATG (239)	AINSSGDK (240)	AAARTLAVVTIPGGYEY (241)
SD1074	NFDAIGAMG (242)	EITSDGS (243)	KADISIYGLTNFPY (244)
SD1076	FAFSIATMG (245)	DITSGGS (246)	NADSLATGWRQYSY (247)
SD1017	RTYAMA (248)	HINALGTR (249)	AAGGQWRAAPVADAAQYDF (250)
SD1025	RTYAMA (251)	HINALGTR (252)	AAGGQWRAAPVADAAQYDF (253)
SD1070	RTFSIYSMG (254)	TIGWNSGR (255)	AAAKGPLRLSSQADY (256)
SD2020	GAFNRQLVA (257)	TVTTSGGS (258)	AARDSFTVAPYYPPESYAY (259)
SD1069	PTFGMSAMG (260)	AISGLGN (261)	AQRKVYHVQGGDRPQAYDY (262)
SD1046	RTLSIYSMG (263)	TIGWNSGR (264)	AAAKGPLRLSSQADY (265)

SD1048	RTSSMYSIG (266)	VIGWYSGR (267)	AAANGPLRLSNQADY (268)
SD1049	RTLSLYSVG (269)	TIGWNSGR (270)	AAAKGPLRLSNQADY (271)
SD1027	GTFSLYHMG (272)	AISGSGGN (273)	AAMKWPGILRDANAYDY (274)
SD1036	RTYAMG (275)	HINALGTR (276)	TAQGQWRAAPVAVAAEYEF (277)
SD1014	RTYAMA (278)	HINALGTR (279)	AAGGQWRAAPVADAAQYDF (280)
SD1047	RTYAMA (281)	HINALGTR (282)	VAGGQWRAAPVAAAESYDF (283)
SD1038	SIFDIYAMD (284)	TSFRDGS (285)	HVSLYRDPLGVAGGMGVY (286)
SD1045	SSFSINVMG (287)	TITYGGS (288)	NSRLAQINY (289)
SD1073	SAFSIAAMG (290)	TITTGGS (291)	TAKSVVAETFGDLYNY (292)
SD1034	TIFGIRVNTMG (293)	TITRSGG (122)	NGRWALTDY (123)
SD1083	FTLENKAIG (124)	CISKSGSW (125)	ATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS (126)
SD1084	FTFSTSWMY (127)	VINTDGG (128)	AKDWGGPEPT (129)
SD1085	LSLDTYAVG (130)	CISSGHGM (131)	ATESRYYCSDNWPAPQRYIY (132)
SD1087	LSLDTYAVG (133)	CISSGHGM (134)	ATESRYYCSDNWPAPQRYIY (135)
SD1086	SISSIDYMR (136)	TITSGGA (137)	NAYGLEIGAH (138)
SD2086	QTFSSYAMG (139)	AISWNGGS (140)	AARGAYYTGSYYLGSTYDY (141)

Kết luận là, thử nghiệm trung hòa virut được thực hiện với các cấu trúc sdAb monome, được tinh chế khẳng định bốn nhóm sdAb khác nhau: các sdAb trung hòa cúm A nhóm 1, A nhóm 2, A nhóm 1 và nhóm 2, hoặc cúm B. Tuy nhiên, nghiên cứu liên kết chỉ ra rằng nhiều sdAb trung hòa cúm A nhóm 1 hoặc A nhóm 2 còn có thể liên kết HA thuộc về nhóm mà chúng không trung hòa được. Điều này tạo ra số lượng lớn hơn đáng kể cả các sdAb liên kết cúm A nhóm 1 và A nhóm 2. SdAb mà có thể trng hòa hoặc ít nhất liên kết cúm A và B mà không tìm thấy. Các sdAb có khả năng liên kết và trung hòa rộng khi được chọn để đặc trưng hơn (bao gồm SD1038, SD1036, SD1083, và SD1084). Việc xác định ái lực hướng về HA thể hiện tương quan dương giữa độ mạnh liên kết và chuẩn độ trung hòa của các sdAb được chọn. Bản đồ epitop qua thử nghiệm cạnh tranh với phân tử liên kết HA đã biết thể hiện rằng tất cả nhưng SD1084 liên kết với thân bảo tồn của HA. Nồng độ mà tại đó cạnh tranh xảy ra là tương quan dương với chuẩn độ trung hòa nghĩa là liên kết và cạnh tranh càng mạnh thì tạo ra chuẩn độ trung hòa càng thấp. SD1084 mặt khác liên kết gần hoặc tại vị trí liên kết sialic axit của đầu HA, như được chứng minh trong thử nghiệm ức chế hemagglutinin hóa, và có thể ngăn ngừa virut cúm đi vào tế bào bằng cách chặn liên kết thụ thể. Tất cả các sdAb được chọn khác có thể liên kết HA1 và HA2 trong thân của HA và ngăn ngừa sự thay đổi hình dạng của HA trong quá trình dung hợp như được chứng minh trong thử nghiệm thay đổi hình dạng.

Ví dụ 7: Hình thành và đặc trưng hóa dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb

Hình thành dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb

Để tạo ra các dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb trình tự mã hóa sdAb hoặc là được tách dòng cùng nhau hoặc gen có chiều dài đầy đủ được tổng hợp trực tiếp (Genscript) và buộc vào vectơ biểu hiện nhân thực. Cấu trúc dime của sdAb đầu C của sdAb thứ nhất (phía trước) được liên kết với đầu N của sdAb thứ hai (phía sau). Trình tự liên kết có chiều dài khác nhau (10, 15, 35, và 57 axit amin) bao gồm axit amin glyxin (G) và serin (S). Khi được tách dòng cùng nhau, vị trí giới hạn (*NotI*) trực tiếp sau sdAb thứ nhất tạo ra ba gốc alanin (A) bổ sung. Trình tự liên kết được thể hiện trong Bảng 15 và trình tự axit amin đầy đủ của các dime của sdAb được thể hiện trong Bảng 16 (cấu trúc nhắm đích cúm A) và trong Bảng 17 (cấu trúc nhắm đích cúm B). Vị trí của các sdAb (trước hoặc sau) thay đổi về cấu

trúc để cho phép kết hợp tối ưu nhất. Biểu hiện và tinh chế được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 5.

Bảng 15. Trình tự liên kết để tạo ra cấu trúc kháng thể đa miền.

Loại	Trình tự
liên kết 10GS	GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 142)
liên kết 15GS	GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 143)
liên kết 35GS	GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 144)
liên kết 57GS	GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 145)

Bảng 16. Trình tự của dime tương đồng và dime không tương đồng của SD1036 và SD1038.

Cấu trúc	Trình tự	SEQ ID NO:
MD1213	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS	30
MD1209	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAA	31

	SGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSV KGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS	
MD1215	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQA PGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTE YLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEF WGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWG QGTQVTVSS	32
MD1214	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQ APGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVY WGKGALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFV AHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNL KPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQV TVSS	33
MD1211	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQ APGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVY WGKGALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAA SGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSV KGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS	34

MD1210	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS	35
MD1212	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS	36
MD1216	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS	37

Bảng 17. Trình tự của dime tương đồng và dime không tương đồng của SD1083 và SD1084.

Cấu trúc	Trình tự	SEQ ID NO:
MD1221	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFR QTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAEN TVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSR LASSWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATT TAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	38
MD1222	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFR QTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAEN TVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSR LASSWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYY ADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAK DWGGPEPTRGQGTQVTVSS	39
MD1223	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLR QAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKD TLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVT VSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAI GWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRD NAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGT TFSRLASSWGQGTQVTVSS	40

MD1224	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS	41

Trung hòa cúm bằng dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb

Dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb được tinh chế được thử trong thử nghiệm trung hòa virut cúm như được mô tả trong Ví dụ 6 và thể hiện hiệu quả và độ rộng cải thiện khi so với khối ghép sdAb. Các kết quả được thể hiện cho các dime trung hòa cúm A trong Bảng 18 và cho các dime trung hòa cúm B trong Bảng 19.

Bảng 18. Các chuẩn độ trung hòa cúm của dime tương đồng và dime không tương đồng của SD1036 và SD1038 (các chuẩn độ của SD1036 và SD1038 của các sdAb cũng được liệt kê để so sánh, các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	H1N1	H1N1	H5N1	H3N2
Cấu trúc	A/California/07/09	A/Puerto Rico/8/34-MA	A/Việt Nam/1194/04	A/Wisconsin/67/05
SD1036	<1000	<1000	<1000	<1000
SD1038	17,5	8,8	30,1	<1000
MD1213	2,4	27,8	<1000	18,6
MD1209	10,1	221,2	<1000	109,1
MD1215	4,1	39,6	917,9	34,1

MD1212	3,7	11,7	14,8	49,5
SD1036 + SD1038		6,8	19,3	<1000
MD1214	1,4	7,5	0,9	12,5
MD1211	4,0	9,9	7,6	19,3
MD1210	2,5	21,9	21,4	118,3
MD1216	1,4	9,7	3,4	12,1

Bảng 19. Các chuẩn độ trung hòa cúm của dime tương đồng và dime không tương đồng của SD1083 và SD1084 (các chuẩn độ của SD1083 và SD1084 của các sdAb cũng được liệt kê để so sánh các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Victoria		Yamagata		Old
Cấu trúc	B/Brisbane/60/08	B/Malaysia/2506/04	B/Florida/04/06	B/Harbin/7/94	B/Lee/40
SD1083	178,5	293,8	219,7	258,9	216,7
SD1084	20,5	34,9	68,8	240,0	<1000
MD1221	23,4		76,4		32,5
MD1222	3,0	3,6	2,1	7,2	12,7
MD1223			2,3		18,0
MD1224	4,1	2,7	0,8	4,5	33,0

Liên kết HA của dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb

Dime tương đồng và dime không tương đồng của sdAb được tinh chế được thử trong thử nghiệm liên kết như được mô tả trong Ví dụ 6 và thể hiện độ mạnh liên kết cải thiện (sự

cần) khi so với khối ghép sdAb. Các kết quả được thể hiện cho dime trung hòa cúm A trong Bảng 20.

Bảng 20. Các giá trị K_D Geomean (nM) của dime tương đồng và dime không tương đồng của SD1036 và SD1038 (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	H1N1	H3N2	H3N2	H7N3
	A/New Caledonia/20/1999	A/Wisconsin/67/05	A/Brisbane/10/2007	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)
MD1210	0,7		1,7	1,2
MD1212	1,4	0,8	2,3	1,5
MD1211	1,7	0,9	1,8	2,1
MD1209	1,9		1,8	1,4

Ví dụ 8: Tạo thành và đặc trưng của các cấu trúc kháng thể đa miền

Tạo thành các multime của sdAb

Để tạo ra các multime sdAb (trime, tetrame và pentame) trình tự mã hóa sdAb hoặc là được tách dòng cùng nhau hoặc gen có chiều dài đầy đủ được tổng hợp trực tiếp (Genscript) và buộc vào vectơ biểu hiện nhân thực. Trình tự liên kết có chiều dài khác nhau (10 hoặc 35 axit amin) bao gồm axit amin glyxin (G) và serin (S). Khi được tách dòng cùng nhau, điểm giới hạn (*NotI*) trực tiếp sau sdAb thứ nhất tạo ra ba axit amin alanin (A) bổ sung và 2 vị trí giới hạn liên tiếp (PacI và XhoI) trực tiếp sau sdAb thứ hai tạo ra năm axit amin bổ sung (LINLE). Trình tự liên kết được thể hiện trong Bảng 15 và trình tự axit amin đầy đủ của các trime của sdAb được thể hiện trong Bảng 23 và của tetrame và pentame của sdAb trong Bảng 24. Vị trí của các sdAb trong cấu trúc thay đổi để cho phép kết hợp tối ưu nhất. Biểu hiện và tinh chế được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 5.

Bảng 23. Trình tự của cấu trúc kháng thể đa miền trime.

Cấu trúc (SEQ ID NO:)	Trình tự
MD1301 (42)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQ APGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEY LEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQG TQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLEN KAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRD NAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFS RLASSWGQGTQVTVSS
MD1302 (43)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQ APGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEY LEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQG TQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFST SWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISR DNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGT QVTVSS
MD2301 (44)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQ

	MDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQG TQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKG RFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGV AGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINAL GTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYY CTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS
MD2302 (45)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGF TLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRF TISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHIN ALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAV YYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSS
MD2303 (46)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASG RTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTI SRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSG SWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYY CATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS

MD2304 (47)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQ MDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQG TQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKG RFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGV AGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSF RDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS
MD2305 (48)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGF TLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRF TISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVAT SFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTA VYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS
MD2306 (49)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISI FDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFT ISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSG

	SWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYY CATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2307 (50)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQ MDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQG TQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAA SGRTLSIYSMGWFRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLK GRFTISRDNARNTLYLQMNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLS SQADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ AGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQAPGKEREFVAAISGL GNPNYSDDVKGRFTISRENGRNTVYLQMNSLKPEDTAVYY CAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGTQVTVSS
MD2308 (51)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAP GKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQ MNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLE NKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISR DNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTT FSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQAPGKEREFVAAIS GLGNPNYSDDVKGRFTISRENGRNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGTQVTVSS
MD2309 (52)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAP GKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQ MNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFG MSAMGWFRQAPGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVKGRFTISR ENGRNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQGGDRPQ AYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP

	GGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGS WTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYC ATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2310 (53)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQ MDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQG TQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCA ASGPTFGMSAMGWFRQAPGKEREFVAAISGLGNPNYSDDV KGRFTISRENGRNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHV QGGDRPQAYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAPGKEREFV ATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQMNNLRPE DTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVSS
MD2311 (54)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQA PGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVKGRFTISRENGRNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAT GFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRG RFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLC WDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAPGKEREFV ATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQMNNLRPE DTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVSS
MD2312 (55)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQA PGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVKGRFTISRENGRNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAAS GRTLSIYSMGWFRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKG RFTISRDNARNTLYLQMNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSS

	QADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGS WTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYC ATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2313 (56)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAP GKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQ MNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSI YSMGWFRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISR DNARNTLYLQMNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADY WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTA GGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2314 (57)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQA PGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVKGRFTISRENGRNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAA SGPTFGMSAMGWFRQAPGKEREFVAAISGLGNPNYSDDVK GRFTISRENGRNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAQRKVYHVQ GGDRPQAYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVL CISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPED TAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2317 (58)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGR TLSIYSMGWFRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRF

	TISRDNARNTLYLQMNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQA DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTY YTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTT AGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2320 (59)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAP GKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQ MNNLRPEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDI YAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGM GVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSW TYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCA TTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2322 (60)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAP GKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALV TVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISI FDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFT ISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRD GSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLC HVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS

Bảng 24. Trình tự của cấu trúc kháng thể đa miền tetrame và pentame.

Cấu trúc (SEQ ID NO:)	Trình tự
MD2401 (61)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTY YSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQW RAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRG RFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGT TFSRLASSWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLE NKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNA ENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSS
MD2402 (62)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTY YSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQW RAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS

	CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRG RFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGT TFSRLASSWGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS TSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDN AKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD2403 (63)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTY YSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQW RAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVK DRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPG SEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLK PEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
MD2404 (64)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTY YSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQW RAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVK

	DRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAP GKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSL KSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD2405 (65)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAAGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGST NYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYR DPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSLINLEGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPAGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVK DRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAP GKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSL KSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD2406 (66)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLK PEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYR

	QAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS
MD2407 (67)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKP EDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFR QTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQM DSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVT VSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTS WMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAK DTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD3401 (68)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLK PEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMD SLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSW MYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKD TLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD3402 (69)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG

	GGSEVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASGRTLSIYSMGWFRQAPG KEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQMNNLR PEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGS EREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYL QMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD3403 (70)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGPTFGMSAMGWFRQAPGK EREFVAAISGLGNPNYADDVKGRFTISREDGRNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAQRKVYHVQGGDRPQAYDYWGQGTQVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNL KPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGW FRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYL QMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS TSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDN AKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD3404 (71)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKP EDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVISGLSLDTYAVGWFR QAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTVSTDNAKNTVYLQ

	MNGLQPEDTARYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSW MYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKD TLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD3405 (72)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKP EDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGQTFSSYAMGWFR QAPGKEREFVAAISWNGGSTYYADSVKGRFTISRESPENLVYLQM NSLKPEDTAVYYCAARGAYYTGSYYLGSTYDYWGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWM YWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS
MD2501 (73)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQR DLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPED TAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLK PEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNL KPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGW FRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYL QMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS

	TSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDN AKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS

Trung hòa virut cúm bằng kháng thể đa miền

Kháng thể đa miền được tinh chế được thử trong thử nghiệm trung hòa virut cúm như được mô tả trong Ví dụ 6 và thể hiện hiệu quả và độ rộng cải thiện khi so với khối ghép sdAb. Các kết quả được thể hiện cho trime trung hòa cúm trong Bảng 25 và cho tetrame và pentame trong Bảng 26.

Bảng 25. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của cấu trúc kháng thể đa miền trime (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	H1N1		H5N1	H2N2	H3N2			H7N3	H7N7	H7N9	B
Cấu trúc	A/New Caledonia/20/99	A/Puerto Rico/8/34-MA	A/Việt Nam/1194/04	A/Guiyang/1/57	A/WF/HK/MPU3156/05	A/Brisbane/10/07	A/Wisconsin/67/05	(A/vịt trời/NL/12/00) A/NIBRG/60	A/PR8 H7N7-NY	A/Anhui/1/13	B/Florida/04/06
MD2301	14,7						34,7				412,3
MD2302	14,7						34,7				412,3
MD2303	7,2	9,1	9,1			12,8	15,0	10,2	18,2		412,3
MD2304	20,6						18,2				
MD2305	4,3						21,7				
MD2306	6,1		4,7			10,7	5,4	15,4			
MD2307			21,6			30,4		18,1			
MD2308			21,6			15,3		12,8			
MD2309			12,8			12,8		9,1			
MD2310			21,6			25,5		30,4			
MD2311			12,8			21,6		15,3			

MD2312			5,8	<1000	21,6	18,1		7,7		43,2	
MD2313			>1000			7,7		6,5		21,7	
MD2314			6,5			>1000		>1000			
MD2317							12,8	12,8	12,8		
MD2320							>1000	15,3	15,3		
MD2322							7,3	6,1	14,7		

Bảng 26. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc kháng thể đa miền tetrame và pentame (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

Loại	Chủng virut	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD24	MD25
H1N1	A/California/07/09					3,4							3,0
H1N1	A/New Caledonia/20/99					5,7							4,8
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA	14,7	12,8	12,2		7,3							8,5
H1N1	A/Brisbane/59/07					3,7							3,0
H1N1	A/Mississippi/03/01 274H					4,8							4,9
H1N1	A/Đảo Solomon/3/2006 (IVR 145)					5,4							3,9
H1N1	A/WSN/33					4,8							2,9
H1N1	A/HK/54/98					10,3							
H1N1	A/Christchurch/16/10					1,3							1,3
H1N2	A/Env/HK/MPU3156/ 05					25,6							

H5N1	A/PR8 H5N1 HK97					3,6							4,9
H5N1	A/Việt Nam/1194/04	27,7	23,8	20,4		9,2							6,5
H5N1	A/Indonesia/5/05					16,2							
H5N2	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPF461/07					16,6							
H5N2	A/Vịt trời mareca Âu Á/HK/MPF333/07					26,0							
H2N2	A/Guiyang/1/57					125,6							19,9
2N2	A/AnnArbor/23/57					101,2							
2N2	A/Env/HK/MPU3156/05					19,2							
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09					20,6							16,0
H6N1	A/Đài Loan/2/2013					36,3							
H6N8	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPD411/07					20,9							
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07					34,5							16,0
H9N2	A/Ck/HK/SSP176/09					23,0							
H9N2	A/Chim cốc to/MP2934/04					19,6							
H9N2	A/HK/466419/09					53,9							16,0

H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08					15,1							16,0
H8N2	A/Env/MPJ1258/09					8,8							
H12N5	A/Env/MPK659/09					>1000							
H3N2	A/Brisbane/10/07					10,6	6,8	13,6	19,2	6,8	11,5	9,7	9,6
H3N2	A/HK/1/68-MA	27,7	28,3	57,7		25,9							19,0
H3N2	A/Panama/2007/99					14,9							18,1
H3N2	A/Wisconsin/67/05				4,6	19,1							14,1
H3N2	A/Fukui/45/04					19,2							21,2
H3N2	A/Aichi/2/68					9,9							12,6
H3N2	A/Hiroshima/52/05					10,5							6,5
H3N2	A/Johannesburg/33/94					11,6							11,6
H3N2	A/Perth/16/09					8,1							5,7
H3N2	A/Victoria/210/09					6,5							5,8
H3N2	A/HK/1174/99					76,0							
H3N?	A/Env/MPJ193/09					24,5							
H4	A/WF/HK/MPA892/06					6,8							3,9
H4N1	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPB1368/06					8,2							
H4N6	A/Chim cốc to/MPB1683/06					4,8							

H14N5	A/Vịt trời/Astrakhan/263/1982					19,2							15,6
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	27,7	33,6	34,3	4,6	13,8							13,8
H7N7	A/PR8 H7N7-NY				11,0	22,3	27,2	19,2	27,1	19,3	19,3	16,3	14,0
H7N7	A/Bắc Shoveler/MPF518/08					36,1							
H7N7	A/Hà Lan/219/2003					33,0							
H7N7	A/Mòng két thường/MPF139/07					57,4							
H7N9	A/Anhui/1/13					64,6							73,8
H7N9	A/Thượng Hải/1/13 (đột biến mở rộng Tamiflu R292K)					87,1							63,0
H7N9	A/Thượng Hải/2/13					54,2							36,5
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49					13,2							14,9
H10N8	A/Jiangxi/346/2013					30,4							
H10N3	A/Mòng két thường/MPH11/08					19,3							
H10N9	A/Bắc Shoveler/MPE2531/08					35,0							
Victoria	B/Brisbane/60/08					4,1	27,2	64,6	22,8	38,6	38,6	19,3	5,0

Victoria	B/Malaysia/2506/04					9,2	38,4	38,4	38,3	38,6	38,6	38,7	8,8
Yamagata	B/Florida/04/06	277,1	14,1	2,1		7,6	64,6	108,7	91,2	38,6	38,6	38,7	8,3
Yamagata	B/Harbin/7/94					6,4	27,2	64,6	19,2	22,9	38,6	19,3	4,3
Yamagata	B/Massachusetts/02/12					3,0							4,0
Cũ	B/Lee/40	164,8	35,4	30,3		18,4	32,3	38,4	19,2	38,6	45,9	38,7	14,6

Kháng thể đa miền liên kết với HA

Giao thoa lớp sinh học không nhãn còn được sử dụng để xác định các hằng số phân tách cân bằng (các giá trị K_D) là số đo hiệu lực liên kết giữa kháng thể đa miền và các phân tử HA tái tổ hợp của các chủng cúm ở pH 7,4. Các giá trị K_D được xác định bằng cách khớp đáp ứng liên kết của khoảng nồng độ MD ở trạng thái bền vững (đáp ứng liên kết trung bình của 10 giây cuối được đo ở trạng thái ổn định của pha kết hợp) để thu được nồng độ ở 50% bão hòa, mà phản ánh giá trị K_D ($R = R_{max}*[sdAb]/(K_D + [sdAb])$). Loạt dịch pha loãng được đo là các giá trị K_D trung bình sao và hình học được báo cáo trong Bảng 27.

Bảng 27. Các giá trị K_D trung bình hình học (nM) của cấu trúc kháng thể đa miền liên kết với HA ở pH 7,4 (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	H1N1	H3N2	H3N2	H7N3	H7N9	Victoria	Yamagata
	A/Brisbane/59/07	A/HK/1/68-MA	A/Wisconsin/67/05	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	A/Hangzhou/1/2013	B/Brisbane/60/08	B/Florida/04/06
MD1221						1,7	1,9

MD2407	2,8	2,2	0,5	1,2	1,7	3,1	
MD3606	2,2	1,4	0,6	1,1	1,2	3,8	

Ức chế thay đổi hình dạng của HA bằng các sdAb liên kết thân

Để chứng minh rằng kháng thể đa miền chứa các khối ghép sdAb liên kết thân của HA, tương tự với các kháng thể mà chúng cạnh tranh với, ngăn ngừa sự thay đổi hình dạng của HA và nhờ đó chặn dung hợp virut khối và lây nhiễm sau đó, thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 6. Kết quả được tổng hợp trong bảng 29.

Bảng 29. Ngăn ngừa sự thay đổi hình dạng của HA bằng kháng thể đa miền. '++' đề cập đến ức chế mạnh và '+' là ức chế trung bình của thay đổi hình dạng của HA. '-' đề cập đến không ức chế. Các tế bào trống nghĩa là 'không được thử'.

	H1N1	H3N2	H7N3	H7N9	Victoria
	A/Brisbane/59/07	A/HK/1/68	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	A/Hangzhou/1/20 13	B/Brisbane/60/08
MD2407	++	++	++	++	+
MD1221	-	-	-	-	++
MD3606	++	++			+

Việc liên kết 3 hoặc nhiều sdAb với nhau có thể cải thiện đáng kể hiệu quả và độ rộng của trung hòa so với khối ghép riêng. Do đó, các chủng cúm mà không thể bị trung hòa bởi bất kỳ trong số các sdAb riêng biệt có thể chắc chắn bị trung hòa bởi các cấu trúc multime của cùng các sdAb. Kết hợp của các sdAb trung hòa cúm A nhóm 1, A nhóm 2, hoặc B tạo ra các đa miền có khả năng trung hòa hầu hết tất cả các chủng được thử. Việc tăng chiều rộng trung hòa liên quan đến chiều rộng bên dưới của liên kết của các sdAb được thử. Việc tăng nhu cầu đối với HA ngoài cơ chế trung hòa khác liên quan đến bản chất lưỡng trị của các cấu trúc được cho là nguyên nhân của các cải thiện được mô tả. Việc chặn dung hợp virut là cơ chế của trung hòa virut được xác nhận đối với các dime và đa miền được thử.

Ví dụ 9: Hình thành và đặc trưng hóa của các cấu trúc dung hợp Fc

Hình thành các cấu trúc dung hợp Fc

Các sdAb và multime của sdAb có thể được dung hợp vào vùng Fc của các kháng thể. Vùng Fc được xác định là một phần của kháng thể, ví dụ phân tử IgG1 của người, bao gồm vùng bản lề sau đó vùng CH2 và CH3. Các cấu trúc dung hợp Fc khác nhau đã được hình thành và so sánh với các multime của sdAb và kháng thể đơn dòng liên quan đến liên kết HA, trung hòa trong ống nghiệm và hiệu quả trong cơ thể.

Các sdAb hoặc multime của sdAb được dung hợp với hoặc không các liên kết bổ sung như thể hiện trong Bảng 15 với đầu C và/hoặc đầu N của đoạn Fc. Các cấu trúc dung hợp Fc được biểu hiện trong tế bào động vật có vú và được tiết vào môi trường là phân tử Fc dime. Các trình tự axit amin đầy đủ của các cấu trúc dung hợp Fc được thể hiện trong Bảng 30. Vị trí của các sdAb hoặc các multime của sdAb trong cấu trúc thay đổi để tạo ra kết hợp tối ưu nhất. Các phân tử dung hợp Fc dime tương đồng cũng như dime không tương đồng được hình thành. Các dung hợp Fc không tương đồng được hình thành bằng cách đưa vào các đột biến điểm đơn trong vùng CH3 như được mô tả bởi Labrijn và cộng sự (2013). Các đột biến này là K409R và F405L và mạch Fc chứa các đột biến này, tương ứng, được gọi là FcGa và FcGb.

Các cấu trúc dung hợp Fc được biểu hiện trong tế bào Expi293 huyền phù. Các cấu trúc ADN chứa trình tự cho các cấu trúc Fc dime không tương đồng với các đột biến K409R hoặc F405L được chuyển nhiễm thành vectơ đơn chứa hai khung đọc mở tuần tự. Việc chuyển nhiễm và biểu hiện tạm thời được thực hiện theo hướng dẫn của nhà cung cấp và tương tự với các điều kiện được báo cáo trước đây để tạo ra các cấu trúc IgG của người (Dreyfus và cộng sự, 2012). Các cốt liệu và tạp chất nếu có được loại ra bằng các lọc gel điều chế (cột Superdex 75pg hoặc Superdex 200pg, GE Healthcare). Mẫus được phân tích trên SDS-PAGE và các đoạn tương ứng với khối lượng phân tử mong muốn được chia và cô đặc sử dụng thiết bị lọc li tâm Amicon Ultra 30K. Tất cả các giai đoạn sản xuất tạo ra các phân tử dung hợp Fc dime mà liên kết ổn định bằng các cầu disulfua trong vùng bản lề. Trong trường hợp cả FcGa và FcGb được chuyển nhiễm vào cùng tế bào thì protein dung hợp Fc tinh chế sẽ trải qua các điều kiện khử được kiểm soát trong ống nghiệm mà tách dung hợp Fc vào bán phân tử và cho phép ghép lại và oxy hóa lại để tạo thành phân tử dung hợp Fc dime không tương đồng như được mô tả bởi Labrijn và cộng sự (2013).

Bảng 30. Trình tự của các cấu trúc dung hợp Fc.

Cấu trúc	Trình tự	SEQ ID NO:
MD2605	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	74
MD2606	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSAAADKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	75
MD2607	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH	76

	NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
MD2608	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSAAADKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	77
MD2609	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS AAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	78
MD2610	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH	79

	NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
MD2601	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLEN KAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTIS RDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSSLINLEAAADKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	80
MD2602	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTS WMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTIS RDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSLINLEAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ	81

	VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	
MD2603	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISI FDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGR FTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLG VAGGMGVYWGKGALVTVSSLINLEAAADKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	82
MD2604	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS AAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQ APGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTL YLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWG KGALVTVSSLINLEAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD	83

	GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	
MD2611	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTT AGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSAAADKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	84
MD2612	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGST NYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCH VSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAADKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	85

MD2613	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	86
MD2614	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	87
MD2615	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK	88

	GALVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGF TLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRG RFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGL CWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	
MD2616	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRD PLGVAGGMGVYWGKGALVTVSS	89
MD2617	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT	90

	CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKD RFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEP TRGQGTQVTVSS	
MD2618	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS AAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDW YRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVY WGKGALVTVSS	91
MD2626	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSERE	92

	GVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDS LKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGT QVTVSS	
MD2619	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGST NYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCH VSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQA PGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEY LEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWG QGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	93
MD2620	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTT AGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQA PGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEY LEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWG	94

	QGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
MD2621	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYL QMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSW GQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	95
MD2628	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ	96

	WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREG VLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSL KPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQ VTVSS	
MD2629	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRD PLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNN LKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTQV TVSS	97
MD2641	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV	98

	YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDG GTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYY CAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDG STNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYL CHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNT EYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEF WGQGTQVTVSS	
MD2642	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH	99

	EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCI SKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPED TAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDR FTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPT RGQGTQVTVSS	
MD3606	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYL QMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSW GQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGG TYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYC AKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	100
MD3609	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY	101

	LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQTP GSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYL QMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSW GQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGG TYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYC AKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
MD2631	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEM NNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGT QVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	102

	EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTS WMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTIS RDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTT AGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	
MD2632	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEM NNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGT QVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENK AIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISR DNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGT	103

	TFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWV SVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSE DTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS	
MD2633	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGA LVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTS WMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTIS RDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAATGFTLENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYT DSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTT AGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	104

MD2634	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGA LVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENK AIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISR DNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGT TFSRLASSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWV SVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSE DTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS	105
MD2622	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCP	106

	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSAAADKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	107
MD2643	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEM NNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGT QVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF	110

	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDG GTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYY CAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	111
MD2644	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAPGK EREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLEM NNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGT QVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF	112

	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTL ENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRF TISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLC WDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	113
MD2645	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGA LVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF	114

	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDG GTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYY CAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	115
MD2646	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQAPG KQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGKGA LVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF	116

	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQ APGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTL YLQMSSLKSEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTL ENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRF TISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLC WDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	117
MD2647	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTL ENKAIGWFRQTPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRF TISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLC WDGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS	118

	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREFVAHINALGTRTYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYL EMNNLKPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQ GTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSISIFDIYAMDWYRQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSL YRDPLGVAGGMGVYWGKGALVTVSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVS VINTDGGTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSE DTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSS	119
MD2649	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWYRQA PGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGGMGVYWGK GALVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CAASGRTYAMGWFRQAPGKEREFVAHINALGTRTYYSD SVKGRFTISRDNAKNTEYLEMNNLKPEDTAVYYCTAQGQ WRAAPVAVAAEYEFWGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	120

	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAATGFTLENKAIGWFRQ TPGSEREGVLCISKSGSWTYYTDSMRGRFTISRDNAENTV YLQMDSLKPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDG GTYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQMSSLKSEDTAVYY CAKDWGGPEPTRGQGTQVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	121

Trung hòa cúm bởi kháng thể đa miền chứa Fc

Các cấu trúc kháng thể đơn miền và đa miền chứa Fc tinh chế được thử trong thử nghiệm trung hòa virut cúm như được mô tả trong Ví dụ 6 và thể hiện hiệu quả và chiều rộng cải thiện khi so với khối ghép sdAb. Các kết quả được thể hiện cho các cấu trúc Fc trung hòa cúm trong các Bảng 31-37.

Bảng 31. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2605	MD2606	MD2607	MD2608	MD2609	MD2610
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA			1262,6			
H5N1	A/Việt Nam/1194/04	8,4	5,8				
H2N2	A/Guiyang/1/57	23,7					

H2N2	A/WF/HK/MPU3156/05	13,3					
H3N2	A/Brisbane/10/07	25,1	22,1				
H3N2	A/Wisconsin/67/05	37,8	27,7				
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	97,5	70,0				
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	508,6	1255,6				
H7N9	A/Anhui/1/13	189,7					
Yamagata	B/Florida/04/06			252,5	248,6	1,4	1,4

Bảng 32. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc dime của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2601	MD2602	MD2603	MD2604	MD2611	MD2612	MD2613	MD2614
H1N1	A/New Caledonia/20/99	23,5	20,2	78,9	34,0	17,3	49,0	42,2	21,1
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA	9,5	22,9	53,9	51,5				
H5N1	A/Việt Nam/1194/04	16,6				10,3			
H3N2	A/Brisbane/10/07	50,9	72,0	634,1	271,6	41,8	277,2	142,0	142,0
H3N2	A/HK/1/68-MA	245,5	479,7	491,0	102,8				
H3N2	A/Wisconsin/67/05	503,3	551,5	>1000	685,3	147,0	>1000	>1000	285,3
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/NL/12/00)	669,6	>1000	>1000	>1000	247,2	>1000	>1000	>1000
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

Yamagata	B/Florida/04/06	476,2	6,4	194,5	1,1	329,7	329,7	0,6	11,9
Old	B/Lee/40	360,3	317,3	202,5	126,4				

Bảng 33. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc dime của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2615	MD2616	MD2617	MD2618	MD2626
H1N1	A/California/07/09			1,8		
H1N1	A/New Caledonia/20/99	12,2	20,6	8,4		
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA			6,3		
H5N1	A/Việt Nam/1194/04	14,5		4,7		
H2N2	A/Guiyang/1/57			31,8		
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09			25,1		
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07			21,1		
H9N2	A/HK/466419/09			25,1		
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08			12,5		
H3N2	A/Brisbane/10/07	26,8	932,3	27,5	>1000	
H3N2	A/HK/1/68-MA			117,7		
H3N2	A/Wisconsin/67/05	39,5	932,3	498,7	>1000	47,8
H4	A/WF/HK/MPA892/06			35,5		
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	83,2	932,3	72,1	>1000	95,6
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	397,9	932,3	301,2	>1000	321,4
H7N9	A/Anhui/1/13			380,0		

H7N9	A/Thượng Hải/1/13 (Đột biến mở rộng Tamiflu R292K)			1900,0		
H7N9	A/Thượng Hải/2/13			390,8		
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49			21,1		
Victoria	B/Brisbane/60/08			2,1		
Victoria	B/Malaysia/2506/04			8,3		
Yamagata	B/Florida/04/06	164,8	233,1	2,5	0,8	
Yamagata	B/Harbin/7/94			7,5		
Old	B/Lee/40			1,4		

Bảng 34. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc trime của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2619	MD2620	MD2621	MD2628	MD2629
H1N1	A/California/07/09				3,2	5,5
H1N1	A/New Caledonia/20/99	26,2	15,5	13,1		
H5N1	A/Việt Nam/1194/04				6,3	13,1
H3N2	A/Brisbane/10/07	32,7	23,1	9,7	21,3	18,4
H3N2	A/HK/1/68-MA				30,1	11,0
H3N2	A/Wisconsin/67/05	45,9	30,0	26,6	22,1	22,3
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	19,4	11,5	8,2	8,7	10,6
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	32,7	23,1	16,3	15,8	8,1
Victoria	B/Brisbane/60/08				116,6	260,8
Yamagata	B/Florida/04/06	261,3	261,3	738,9	213,0	73,7

Old	B/Lee/40				106,5	260,8

Bảng 35. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc tetrame của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2641	MD2642	MD3606	MD3609
H1N1	A/California/07/09	2,1	3,6	1,8	5,5
H1N2	A/New Caledonia/20/99	9,2	6,3	2,6	13,0
H1N3	A/Puerto Rico/8/34-MA	21,9	7,9	3,3	9,2
H1N4	A/Brisbane/59/07		2,7	5,3	5,5
H1N5	A/Mississippi/03/01 274H		5,3	4,7	6,5
H1N6	A/Đảo Solomon/3/2006 (IVR 145)		4,8	1,6	6,5
H1N7	A/WSN/33		4,2	2,0	5,5
H1N8	A/HK/54/98			5,0	
H1N9	A/Christchurch/16/10		2,1	1,0	
H1N2	A/Env/HK/MPU3156/05			2,6	
H5N1	A/PR8 H5N1 HK97		4,7	6,5	6,5
H5N2	A/Việt Nam/1194/04	13,0	7,5	5,7	15,5
H5N3	A/Indonesia/5/05			11,5	
H5N2	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPF461/07			9,2	
H5N3	A/Vịt trời mareca Âu Á/HK/MPF333/07			7,0	
H2N2	A/Guiyang/1/57	152,7	21,2	26,7	
H2N3	A/AnnArbor/23/57			13,2	
H2N4	A/Env/HK/MPU3156/05			9,3	
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09		11,5	11,6	16,3
H6N2	A/Đài Loan/2/2013			14,5	
H6N8	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPD411/07			9,7	

H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07		8,2	7,2	27,3
H9N2	A/Ck/HK/SSP176/09			9,0	
H9N3	A/Chim cốc to/MP2934/04			9,7	
H9N4	A/HK/466419/09		7,0	5,3	14,0
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08		7,0	3,7	14,0
H8N2	A/Env/MPJ1258/09			3,9	
H12N5	A/Env/MPK659/09			>1000	
H3N2	A/Brisbane/10/07		13,5	4,1	14,2
H3N3	A/HK/1/68-MA	13,0	20,3	14,3	36,8
H3N4	A/Panama/2007/99		21,9	40,5	26,0
H3N5	A/Wisconsin/67/05	15,5	12,5	6,5	30,9
H3N6	A/Fukui/45/04		21,9	40,5	21,9
H3N7	A/Aichi/2/68		11,0	32,2	10,9
H3N8	A/Hiroshima/52/05		16,2	6,5	16,2
H3N9	A/Johannesburg/33/94		16,2	8,1	16,2
H3N10	A/Perth/16/09		11,1	5,7	12,9
H3N11	A/Victoria/210/09		9,7	6,5	8,1
H3N12	A/HK/1174/99			23,0	
H3N?	A/Env/MPJ193/09			11,8	
H4	A/WF/HK/MPA892/06	2,4	5,2	3,0	6,5
H4N1	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPB1368/06			2,6	
H4N6	A/Chim cốc to/MPB1683/06			3,1	
H14N5	A/Vịt trời/Astrakhan/263/1982		10,6	12,9	13,0
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)		14,2	12,9	21,9
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	11,0	15,7	8,1	26,0
H7N8	A/Bắc Shoveler/MPF518/08			18,4	

H7N9	A/Hà Lan/219/2003			20,4	
H7N10	A/Mòng két thường/MPF139/07			26,3	
H7N9	A/Anhui/1/13	26,7	30,4	38,2	
H7N10	A/Thượng Hải/1/13 (Đột biến mở rộng Tamiflu R292K)		54,8	32,2	77,3
H7N11	A/Thượng Hải/2/13	17,4	24,7	22,8	
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49	6,9	11,9	10,2	30,9
H10N8	A/Jiangxi/346/2013			18,3	
H10N3	A/Mòng két thường/MPH11/08			11,3	
H10N9	A/Bắc Shoveler/MPE2531/08			20,7	
Victoria	B/Brisbane/60/08		1,5	1,0	4,1
Victoria	B/Malaysia/2506/04	5,5	3,5	2,6	5,5
Yamagata	B/Florida/04/06	1,7	1,8	1,0	5,5
Yamagata	B/Harbin/7/94	1,2	1,1	1,0	1,4
Yamagata	B/Massachusetts/02/12		1,0	1,0	
Old	B/Lee/40		8,4	3,3	21,9

Bảng 36. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của các cấu trúc dung hợp Fc pentame của sdAb (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2631	MD2632	MD2633	MD2634
H1N1	A/California/07/09	1,5	1,5	1,2	2,1
H1N1	A/New Caledonia/20/99	6,6	4,7	3,9	9,3
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA	9,3	9,3	9,3	11,1
H5N1	A/Việt Nam/1194/04	9,3	6,6	6,6	7,9

H2N2	A/Guiyang/1/57	10,5		20,9	
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09	6,0			
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07	13,9			
H9N2	A/HK/466419/09	6,0			
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08	6,0			
H3N2	A/HK/1/68-MA	13,2	18,7	4,7	9,3
H3N2	A/Wisconsin/67/05	11,1	11,1	15,7	22,2
H4	A/WF/HK/MPA892/06	7,0	7,0	2,5	2,5
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	13,2	11,1	3,3	6,6
H7N9	A/Anhui/1/13	54,2		127,8	
H7N9	A/Thượng Hải/1/13 (Đột biến mở rộng Tamiflu R292K)	46,7			
H7N9	A/Thượng Hải/2/13	35,3		36,1	
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49	5,0	8,3	4,2	5,9
Victoria	B/Malaysia/2506/04	6,6	4,7	4,7	3,3
Yamagata	B/Florida/04/06	1,8	1,2	2,1	1,5
Yamagata	B/Harbin/7/94	2,3	2,0	1,0	1,4

Bảng 37. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của cấu trúc dung hợp Fc dime không tương đồng (các tế bào trống nghĩa là 'không được thử').

	Chủng virut	MD2622	MD2623	MD2643	MD2644	MD2645	MD2646	MD2647
H1N1	A/California/07/09			2,8	2,3	2,3	1,6	2,0
H1N1	A/New Caledonia/20/99			7,4	7,4	14,8	14,8	12,4
H1N1	A/Puerto Rico/8/34-MA			14,8	14,8	14,8	14,8	14,8

H5N1	A/Việt Nam/1194/04			12,4	14,8	14,8	14,8	14,8
H2N2	A/Guiyang/1/57				18,2		36,1	
H6N1	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPG1884/09				22,0			
H11N9	A/Vịt nhọn đuôi phía Bắc/MPC2085/07				13,1			
H9N2	A/HK/466419/09				9,0			
H8N4	A/Vịt trời mareca Âu Á/MPH571/08				9,0			
H3N2	A/Brisbane/10/07	28,3	8,4					
H3N2	A/HK/1/68-MA			29,6	29,6	29,6	20,9	20,9
H3N2	A/Wisconsin/67/05	28,3	10,0	12,4	20,9	29,6	29,6	83,6
H4	A/WF/HK/MPA892/06			9,3	6,6	2,8	3,3	2,8
H7N3	A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	28,3	8,4					
H7N7	A/PR8 H7N7-NY	40,0	11,9	29,6	24,9	12,4	17,6	20,9
H7N9	A/Anhui/1/13				144,2		225,5	
H7N9	A/Thượng Hải/1/13 (Đột biến mở rộng Tamiflu R292K)				147,8			
H7N9	A/Thượng Hải/2/13				60,6		61,3	
H10N7	A/Gà con/Đức/N/49			22,2	15,7	6,6	5,5	11,1

Victoria	B/Malaysia/2506/04			12,4	7,4	8,8	7,4	29,6
Yamagata	B/Florida/04/06			2,8	2,8	2,8	3,3	22,2
Yamagata	B/Harbin/7/94			5,2	4,4	3,7	3,7	35,2

Liên kết chức năng Fc -thụ thể (Hiện tượng gây độc tế bào do tế bào phụ thuộc kháng thể)

Liên kết chức năng với tế bào biểu hiện FcγRIIIa của người (CD16a) được đánh giá sử dụng thử nghiệm sinh học chỉ thị ADCC (hiện tượng gây độc tế bào do tế bào phụ thuộc kháng thể) (Promega). Các tế bào A549 đích được gây nhiễm với B/Brisbane/60/2008 hoặc B/Florida/04/2006, hoặc được chuyển nhiễm với plasmit mã hóa H3N2 A/Wisconsin/67/2005 HA sử dụng Lipofectamine 2000 (Invitrogen) trong OPTI-MEM I (Gibco). Sau 24 giờ, tế bào đích biểu hiện HA được gieo vào tấm 96 giếng và được ủ trong 30 phút với loạt dịch pha loãng của các cấu trúc dung hợp Fc hoặc kháng thể đối chứng IgG. Là đối chứng âm bổ sung các cấu trúc mang đột biến điểm LALA trong đoạn Fc được sử dụng. Đột biến điểm LALA (L234A, L235A như được mô tả by Hessel và cộng sự 2007) thể hiện giảm đáng kể liên kết với các thụ thể Fcγ của người và cảm ứng ADCC. Cuối cùng, các tế bào T hoạt động Jurkat (FcγRIIIa V158 và NFAT-RE Luciferaza biểu hiện ổn định) đượch thêm vào tế bào đích và được ủ trong 6 h. Dung dịch nền thử nghiệm Bio-Glo Luciferaza (Promega) được thêm vào các giếng và phát quang (trong RLUs) được đo bằng máy đọc tấm phát quang (Perkin Elmer). Dữ liệu RLU được khớp sử dụng mẫu hồi quy không tuyến tính bốn thông số chuẩn trong SPSS.

Tất cả các cấu trúc dung hợp FcSD/MD (trừ các phiên bản LALA) thể hiện cảm ứng mạnh của ADCC chỉ ra rằng liên kết với epitop thân trên HA của cúm ở bề mặt của các tế bào cho phép tương tác sinh sản với các tế bào biểu hiện thụ thể FcγRIIIa. Kết quảđược tổng hợp trong bảng 38.

Bảng 38. Liên kết chức năng thụ thể Fc (cảm ứng ADCC). "++" đề cập đến EC_{50}<0,1 µg/mL, "+" đề cập đến EC_{50}<0,5 µg/mL, "-" đề cập đến EC_{50}>0,5 µg/mL, các tế bào trống nghĩa là 'không được thử'.

	Cảm ứng ADCC		
Cấu trúc	A/Wisconsin/67/2005	B/Brisbane/60/2008	B/Florida/04/2006
MD2606		-	-
MD2608		++	++
MD2610		+	+
MD2407		-	-
MD3606	++	++	++
MD3607	+	-	-
CR9114 (+mAb đối chứng)	++	++	++
CR9114-LALA	-	-	-
CRJB (-mAb đối chứng)	-	-	-

Dung hợp các sdAb hoặc multime của sdAb vào đoạn Fc của IgG1 người tạo ra phân tử liên kết HA mà bảo tồn hiệu quả và chiều rộng của trung hòa của khối ghép sdAb đơn hoặc đa miền. Khối ghép sdAb có thể được dung hợp vào đầu N cũng như đầu C của đoạn Fc. Trong khi biểu hiện hai chuỗi Fc tạo thành phân tử giống kháng thể lưỡng trị. Do đó còn có thể biểu hiện trong cùng tế bào hai cấu trúc mạch Fc khác nhau thay đổi về sdAb hoặc phần đa miền của chúng và tạo ra phân tử giống kháng thể hai đặc hiệu. Các cấu trúc dung hợp Fc

dime tương đồng và dime không tương đồng với các sdAb và/hoặc đa miền được gắn vào đầu N và/hoặc đầu C của đoạn Fc được tạo ra thành công và chiều rộng của chúng trong trung hòa cúm A và B lan rộng được chứng minh. Ngoài trung hòa trực tiếp bằng sdAb hoặc phần đa miền , đoạn Fc của cấu trúc dung hợp, khi liên kết với HA ở bề mặt của tế bào bị lây nhiễm hoặc chuyển nhiễm, có thể thúc đẩy tương tác sinh sản với các thụ thể FcγRIIIa (CD16a) ở bề mặt của các tế bào hoạt động. Điều này có thể dẫn đến *trong cơ thể* sự hoạt hóa của tế bào NK và sau đó cảm ứng ADCC. Tiếp theo cảm ứng chức năng hoạt động phần Fc còn có thể tương tác với thụ thể Fc sơ sinh tạo ra chu kỳ bán rã*trong cơ thể* kéo dài.

Ví dụ 10: Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền và đa miền

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền cúm A nhóm 1

Kháng thể đơn miền cúm A nhóm 1 ví dụ SD1016, SD1038 và SD1045 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được dùng liều trong mũi với SD1016, SD1038 hoặc SD1045 với liều đơn bằng 0,5 mg/kg. Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi bằng 25xLD_{50} chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Dùng cả SD1038 và SD1016 tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc trong khi chỉ dùng SD1045 tạo ra sự cải thiện về thời gian sống sót (xem Hình 2).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền cúm A nhóm 2

Kháng thể đơn miền cúm A nhóm 2 SD1036, SD1046 và SD1048 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được dùng liều trong mũi với SD1046 hoặc SD1048 ở liều dùng bằng 5 mg/kg hoặc với SD1036 2 liều dùng (0,5 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng việc dùng trong mũi SD1036, SD1046 hoặc SD1048 tạo ra bảo vệ đầy đủ chống thử thách gây chết của virut A/Hong Kong/1/1968-MA (xem Hình 3).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền cúm B

Kháng thể đơn miền cúm B ví dụ SD1083 và SD1084 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với SD1084 với liều đơn bằng 5 mg/kg hoặc với SD1083 ở 2 liều dùng (0,5 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm B/Florida/4/2006. Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng sdAb SD1084 tạo ra 100 % bảo vệ chống lại thử thách gây chết với B/Florida/4/2006, trong khi SD1083 chỉ tạo ra bảo vệ một phần ở liều cao bằng 5 mg/kg. Liều thấp của SD1083 chỉ tạo ra cải thiện về thời gian sống sót (Hình 4).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền và đa miền của cúm A trong mẫu H1N1

sdAb của cúm A ví dụ SD1038 và kháng thể đa miền của cúm A ví dụ MD1211 và MD1212 được chọn lọc cho nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD1211 hoặc MD1212 ở liều dùng bằng 1 mg/kg hoặc với SD1038 hoặc là riêng (0,5 mg/kg) hoặc trộn 1:1 với SD1036 (tổng liều dùng = 1 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng việc dùng trong mũi SD1038, MD1211, MD1212 hoặc hỗn hợp 1:1 của SD1038 và SD1036 tạo ra bảo vệ đầy đủ chống thử thách gây chết của virut A/Puerto Rico/8/1934-MA. Đường cong trọng lượng cơ thể chỉ ra rằng tính hiệu quả của MD1211 và MD1212 cao hơn sdAb (hỗn hợp) (Hình 5).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đơn miền và đa miền của cúm A trong mẫu H3N2

sdAb của cúm A ví dụ SD1036 và kháng thể đa miền của cúm A ví dụ MD1211 và MD1212 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD1211

hoặc MD1212 ở liều dùng bằng 5 mg/kg hoặc với SD1036 hoặc là riêng (2,5 mg/kg) hoặc trộn 1:1 với SD1038 (tổng liều dùng = 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng việc dùng trong mũi SD1036, MD1211, MD1212 hoặc hỗn hợp 1:1 của SD1036 và SD1038 tạo ra bảo vệ đầy đủ chống thử thách gây chết của virut A/Hong Kong/1/1968-MA. Đường cong trọng lượng cơ thể chỉ ra rằng tính hiệu quả của MD1211 và MD1212 là cao hơn của sdAb (hỗn hợp) (Hình 6).

So sánh tính hiệu quả *trong cơ thể* của SD1038 monome và dime trong mẫu H3N2

Kháng thể đơn miền của cúm ví dụ SD1038 và kháng thể đa miền của cúm ví dụ MD1212 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với SD1038 hoặc MD1212 ở 4 liều dùng (5 mg/kg, 1,7 mg/kg, 0,6 mg/kg hoặc 0,2 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng SD1038 chỉ tạo ra bảo vệ một phần chống thử thách gây chết của virut A/Hong Kong/1/1968-MA và mứcb ảo vệ là phụ thuộc liều. Ngược lại, dimeric SD1038 (MD1212) tạo ra 100% bảo vệ trong tất cả 4 nhóm liều dùng (Hình 7).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm B

Kháng thể đa miền của cúm B ví dụ MD1221, MD1222 và MD1224 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD1221 hoặc MD1224 với liều đơn bằng 5 mg/kg hoặc MD1222 ở 2 liều dùng (0,5 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm B/Florida/4/2006. Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng tất cả 3 kháng thể đa miền tạo ra 100 % bảo vệ kháng thử thách gây chết với B/Florida/4/2006 (Hình 8).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B kháng H1N1 sau khi cho dùng trong tĩnh mạch

Kháng thể đa miền của cúm A & B ví dụ MD1301 và MD2601 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong tĩnh mạch với MD1301 hoặc MD2601 với liều đơn bằng 3 mg/kg. CR9114 được lấy làm đối chứng dương. Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng kháng thể đa miền chứa Fc MD2601 tạo ra bảo vệ đầy đủ sau khi dùng trong tĩnh mạch trong khi MD1301 không có Fc không có hiệu quả sống sót. Kháng thể đối chứng CR9114 chỉ tạo ra bảo vệ một phần chống thử thách gây chết bằng A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1) (Hình 9).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B kháng H1N1 sau khi dùng trong mũi

Kháng thể đa miền của cúm A & B ví dụ MD1301 và MD2601 và kháng thể đối chiếu CR914 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD1301, MD2601 hoặc kháng thể đối chiếu CR9114 ở 3 liều dùng (0,2, 0,05 hoặc 0,01 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng liều dùng hiệu quả tối thiểu (được xác định là liều dùng thấp nhất tạo ra 100% bảo vệ) là 0,05 mg/kg đối với kháng thể chứa Fc MD2601 và CR9114 và 0,2 mg/kg đối với MD1301 không chứa Fc. Chuột nhận 0,05 mg/kg CR9114 thể hiện giảm nhiều hơn về trọng lượng cơ thể so với chuột nhận cùng liều MD2601 (Hình 10).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD2617 kháng H1N1

Kháng thể đa miền ví dụ MD2617 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều với MD2617 hoặc là trong mũi ở 0,2 mg/kg, 0,05 mg/kg hoặc 0,01 mg/kg hoặc trong tĩnh mạch ở 3, 1 hoặc 0.3 mg/kg. Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Dùng MD2617 với liều 0,2 mg/kg trong mũi hoặc 3 mg/kg trong tĩnh mạch tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc (Hình 11).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD2617 kháng H3N2 và B Florida

Kháng thể đa miền ví dụ MD2617 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều với MD2617 hoặc là trong mũi ở 0,5 mg/kg hoặc trong tĩnh mạch ở 2 mg/kg. CR9114 cho dùng trong tĩnh mạch ở 2 mg/kg được lấy làm đối chứng dương. Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2) hoặc B/Florida/4/2006. Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Việc dùng trong mũi cũng như trong tĩnh mạch MD2617 tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc.

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD2407 và MD3606 kháng B Florida sau khi dùng trong mũi

Kháng thể đa miền ví dụ MD2407 và MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD2407, MD3606 hoặc CR9114 ở 3 liều dùng (0,02 mg/kg, 0,1 mg/kg hoặc 0,5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm B/Florida/4/2006. Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Việc dùng 0,02, 0,1 và 0,5 mg/kg MD2407 và MD3606 tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so

với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc trong khi dùng CR9114 chỉ tạo ra cải thiện về tỷ lệ sống sốt ở 0,1 và 0,5 mg/kg (Hình 13).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD3606 kháng B Florida sau khi dùng trong tĩnh mạch

Kháng thể đa miền ví dụ MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong tĩnh mạch với MD3606 hoặc CR9114 ở 3 liều dùng (0,2 mg/kg, 1 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm B/Florida/4/2006. Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng MD3606 tạo ra bảo vệ đầy đủ kháng B/Florida/4/2006 xuống liều dùng bằng 1 mg/kg. Ngược lại kháng thể đối chiếu CR9114 chỉ tạo ra bảo vệ một phần với liều dùng cao nhất bằng 5 mg/kg (Hình 14).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD2407 và MD3606 kháng H3N2 sau khi dùng trong mũi

Kháng thể đa miền ví dụ MD2407, MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD2407, MD3606 và CR9114 ở 3 liều dùng (0,02 mg/kg, 0,1 mg/kg hoặc 0,5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Nghiên cứu này thể hiện rằng MD2407 và CR9114 tạo ra bảo vệ đầy đủ kháng A/Hong Kong/1/1968-MA xuống liều dùng bằng, tương ứng, 0,1 và 0,5 mg/kg. MD3606 tạo ra bảo vệ đầy đủ thậm chí ở liều thấp nhất bằng 0,02 mg/kg (Hình 15).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD3606 kháng H3N2 sau khi dùng trong tĩnh mạch

Kháng thể đa miền ví dụ MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C

6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong tĩnh mạch với MD3606 hoặc CR9114 ở 3 liều dùng (0,6 mg/kg, 1,7 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Hong Kong/1/1968-MA (H3N2). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Việc dùng MD3606 và CR9114 xuống liều dùng bằng 1,7 mg/kg tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Chuột được xử lý với 5 hoặc 1,7 mg/kg MD3606 thể hiện giảm ít về trọng lượng cơ thể hơn chuột được xử lý với cùng liều dùng của CR9114 (Hình 16).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD2407 và MD3606 kháng H1N1 sau khi dùng trong mũi

Kháng thể đa miền ví dụ MD2407, MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong mũi với MD2407, MD3606 hoặc CR9114 ở 3 liều dùng (0,02 mg/kg, 0,1 mg/kg hoặc 0,5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Việc dùng 0,25 và 0,05 mg/kg MD2407 hoặc CR9114 tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc, trong khi đối với MD3606 cải thiện này giảm đáng kể xuống liều dùng thấp nhất bằng 0,01 mg/kg (Hình 17).

Tính hiệu quả *trong cơ thể* của kháng thể đa miền của cúm A & B MD3606 kháng H1N1 sau khi dùng trong tĩnh mạch

Kháng thể đa miền ví dụ MD3606 và kháng thể đối chiếu CR9114 được chọn lọc cho các nghiên cứu trung hòa cúm *trong cơ thể* sử dụng chuột Balb/C. Tóm lại, chuột cái Balb/C 6-8 tuần tuổi (n=8) được cho dùng liều trong tĩnh mạch với MD3606 hoặc CR9114 ở 3 liều dùng (0,6 mg/kg, 1,7 mg/kg hoặc 5 mg/kg). Nhóm khác gồm 8 chuột nhận dung dịch đệm chỉ dùng làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc. Một ngày sau khi dùng thuốc chuột được thử thách trong mũi với 25xLD50 chủng cúm A/Puerto Rico/8/1934-MA (H1N1). Sống sót và trọng lượng cơ thể được theo dõi trong 21 ngày sau khi lây nhiễm. Việc dùng 1,7 và 5 mg/kg

MD3606 và 5 mg/kg CR9114 tạo ra cải thiện đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ sống sót so với nhóm đối chứng chất dẫn thuốc (Hình 18).

Ví dụ 11: Người hóa sdAb

Trình tự protein của sdAbs SD1036, SD1038, SD1046, SD1083, SD1084 và SD1087 bị phá đối với cơ sở dữ liệu gen V của người IMGT (http://www.imgt.org). Mỗi sdAb sau đó được sắp hàng với trình tự gen V của người hầu như tương đồng. Trình tự FR4 của mỗi sdAb được sắp hàng với trình tự liên ứng J của người WGQGTLVTVSS. Sự khác nhau về axit amin trong vùng khung sdAb (FRs) so với trình tự V và J của người được sắp hàng được chỉ ra trong Bảng 39.

Bảng 39. Sự khác nhau về axit amin trong vùng khung so với trình tự gen V của người gần nhất và trình tự liên ứng J

	FR1	CDR1	FR2	CDR2
SD1083	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAATG	FTLENK AIG	WFRQTPGSERE GVL	CISKSG SW
*3-23*01*	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASG	FTFSSYA MS	WVRQAPGKGL EWVS	AISGSG GS
	....V.....T.		.F..T..SER.G.L	
SD1038	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAVSI	SIFDIYA MD	WYRQAPGKQR DLVA	TSF-RDGS
*NL1*01*	QVQLVESGGGVVQPGGSLR LSCAASG	FTFSSYG MH	WVRQAPGKGL EWVS	VIYSGG SS
	E.....L.....V.I		.Y.....QRDL.A	
SD1036	EVQLVESGGGLVQAGGSLK LSCAASG	RT---YAMG	WFRQAPGKERE FVA	HINALG TR
*3-23*01*	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASG	FTFSSYA MS	WVRQAPGKGL EWVS	AISGSG GS

	....V.....A....K.....		.F.....ER.F.A	
SD1046 *3-23*04*	EVQLVESGGGLVQAGDSLRISCAASG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG .....A.D...I.....	RTLSIYSMG FTFSSYAMS	WFRQAPGKEREFVA WVRQAPGKGLEWVS .F.....ER.F.A	TIGWNSGR AISGSGGS
SD1084 *3-66*01*	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG .....K.....	FTFSTSWMY FTVSSNYMS	WLRQAPGKGLEWVS WVRQAPGKGLEWVS .L.....	VINTDGG VIYSGGS
SD1087 *3-23*04*	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVISG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG .....VI..	LSLDTYAVG FTFSSYAMS	WFRQAPGKEREGIT WVRQAPGKGLEWVS .F.....ER.GIT	CISSGHGM AISGSGGS

	FR3	CDR3	FR4
SD1083 *3-23*01*	TYYTDSMRGRFTISRDNAENTVYLQMDSLKPEDTAVYYC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ATTTAGGGLCWDGTTFSRLASS ----------	WGQGTQVTVSS WGQGTLVTVSS

	...T..MR.....AE..V....D..KP.....		.....Q.....
SD1 038 *NL1* **01*	TNYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYLC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC .N.....A.....KP.....L.	HVSLYRDPLGVAG GMGVY ----------	WGKGAL VTVSS WGQGTL VTVSS ..K.A.....
SD1 036 *3-* *23*0* *1*	TYYSDSVKGRFTISRDNAKNTEYLE MNNLKPEDTAVYYC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC ...S.....A...E..E..N.KP.....	TAQGQWRAAPVAV AAEYEF ----------	WGQGTQ VTVSS WGQGTL VTVSS .....Q.....
SD1 046 *3-* *23*0* *4*	TFYPDSLKGRFTISRDNARNTLYLQM NNLRPEDTAVYYC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC .F.P..L.....AR.....N..P.....	AAAKGPLRLSSQA DY ----------	WGQGTQ VTVSS WGQGTL VTVSS .....Q.....
SD1 084 *3-* *66*0* *1*	TYYADSVKDRFTISRDNAKDTLYLQ MSSLKSEDTAVYYC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC	AKDWGGPEPT ----------	RGQGTQ VTVSS WGQGTL VTVSS

	.....D.....A.D.....S..KS.....		R....Q.....
SD1087 *3-23*04*	TYYADSVKGRFTVSTDNAKNTVYLQMNGLQPEDTARYYC TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC .....V.T..A...V.....G.QP....R...	ATESRYYCSDNWPAPQRYIY ----------	WGQGTQVTVSS WGQGTLVTVSS .....Q.....

Sau đó nhiều chuỗi biến thể sdAb được tạo ra trong đó kết hợp khác nhau của các gốc FR không phải của người được thay bằng các gốc tương đương của người. Các gốc 37, 44, 45 và 47 trong FR2 và 103 trong FR4 được giữ trong tất cả các biến thể. Hai gốc Met, một nằm ở CDR2 của SD1087 và gốc còn lại ở CDR3 của SD1038 cũng được đột biến để loại bỏ vị trí oxy hóa Met tiềm năng. Trình tự axit amin của tất cả các biến thể của các sdAb SD1036, SD1038, SD1046, SD1083, SD1084 và SD1087 được liệt kê trong Bảng 40. Các biến thể sdAb người hóa được phân tích về tính ổn định nhiệt, mức biểu hiện (trong tế bào HEK293) và hoạt tính trung hòa trong ống nghiệm. Tính ổn định nhiệt được đánh giá đối với các sdAb được chọn bằng cách đo nhiệt độ nóng chảy của chúng sử dụng DSC. Hoạt tính trung hòa trong ống nghiệm được xác định trong VNA 3 ngày chuẩn sử dụng tế bào MDCK và ~100 $TCID_{50}$ virut cúm. Các giá trị IC_{50}, nhiệt độ nóng chảy và các mức biểu hiện được liệt kê trong các Bảng 41-43. Nhiều khác biệt về axit amin trong vùng khung sdAb (FRs) so với trình tự V và J của người được sắp hàng cũng như % tương đồng FR được tính toán cũng được liệt kê.

Bảng 40. Trình tự phân tử liên kết người hóa theo sáng chế

Biến thể người hóa SD1036	
SD3023 (SEQ ID NO: 146)	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMSWFR QAPGKEREFVSHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS

	KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTQVTVSS
SD3024 (SEQ ID NO: 147)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMSWFRQ APGKEREFVSHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVA AEYEFWGQGTQVTVSS
SD3025 (SEQ ID NO: 148)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMSWFRQ APGKEREFVAHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVA AEYEFWGQGTQVTVSS
SD3026 (SEQ ID NO: 149)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMSWFRQ APGKEREFVSAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVA AEYEFWGQGTQVTVSS
SD3027 (SEQ ID NO: 150)	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMSWFR QAPGKEREFVSAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTQVTVSS
SD3028 (SEQ ID NO: 151)	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMSWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTQVTVSS
SD3094 (SEQ ID NO: 152)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTLVTVSS
SD3095 (SEQ ID NO: 153)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS

	KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTLVTVSS
SD3096 (SEQ ID NO: 154)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAHINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTLVTVSS
SD3097 (SEQ ID NO: 155)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTLVTVSS
SD3098 (SEQ ID NO: 156)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFR QAPGKEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAV AAEYEFWGQGTLVTVSS
Biến thể người hóa SD1038	
SD3013 (SEQ ID NO: 157)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVATSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3014 (SEQ ID NO: 158)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3015 (SEQ ID NO: 159)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVSVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGG MGVYWGKGALVTVSS

SD3016 (SEQ ID NO: 160)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3017 (SEQ ID NO: 161)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMHWY RQAPGKQRELVATSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3018 (SEQ ID NO: 162)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMHWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3019 (SEQ ID NO: 163)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMHWY RQAPGKQRELVSVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAGG MGVYWGKGALVTVSS
SD3020 (SEQ ID NO: 164)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMHWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GMGVYWGKGALVTVSS
SD3021 (SEQ ID NO: 165)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GLGVYWGKGALVTVSS
SD3022 (SEQ ID NO: 166)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GIGVYWGKGALVTVSS

SD3029 (SEQ ID NO: 176)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GLGVYWGKGALVTVSS
SD3030 (SEQ ID NO: 168)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GIGVYWGKGALVTVSS
SD3031 (SEQ ID NO: 169)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GVGVYWGKGALVTVSS
SD3032 (SEQ ID NO: 170)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GAGVYWGKGALVTVSS
SD3033 (SEQ ID NO: 171)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSISIFDIYAMDWY RQAPGKQRDLVATSFRDGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVYLCHVSLYRDPLGVAG GFGVYWGKGALVTVSS
SD3089 (SEQ ID NO: 172)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMHWY RQAPGKQRELVSVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGG LGVYWGQGTLVTVSS
SD3078 (SEQ ID NO: 173)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVSVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGG LGVYWGQGTLVTVSS

SD3080 (SEQ ID NO: 174)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAG GLGVYWGQGTLVTVSS
SD3079 (SEQ ID NO: 175)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWY RQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAG GLGVYWGQGTLVTVSS
SD3119 (SEQ ID NO: 176)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDW YRQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVA GGIGVYWGQGTLVTVSS
biến thể người hóa SD1046	
SD3041 (SEQ ID NO: 177)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSAIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3042 (SEQ ID NO: 178)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSTIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3043 (SEQ ID NO: 179)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSS QADYWGQGTQVTVSS
SD3044 (SEQ ID NO: 180)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSTIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD

	NARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3045 (SEQ ID NO: 181)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSAIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3046 (SEQ ID NO: 182)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSTIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3047 (SEQ ID NO: 183)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSS QADYWGQGTQVTVSS
SD3048 (SEQ ID NO: 184)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSIYSMSW FRQAPGKEREFVSTIGWNSGRTYYADSVKGRFTISRD NARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTQVTVSS
SD3068 (SEQ ID NO: 185)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGW FRQAPGKEREFVSTIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTLVTVSS
SD3067 (SEQ ID NO: 186)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSLKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTLVTVSS
SD3099 (SEQ ID NO: 187)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 340	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGW FRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQ ADYWGQGTLVTVSS
Biến thể người hóa SD1083	
SD3005 (SEQ ID NO: 188)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAMSW FRQAPGKEREGVSCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3006 (SEQ ID NO: 189)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVSCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3007 (SEQ ID NO: 190)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVSCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCW DGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3008 (SEQ ID NO: 191)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVSCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3009 (SEQ ID NO: 192)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAMSW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3010 (SEQ ID NO: 193)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3011 (SEQ ID NO: 194)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCW DGTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3012 (SEQ ID NO: 195)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTQVTVSS
SD3088 (SEQ ID NO: 196)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTLVTVSS
SD3087 (SEQ ID NO: 197)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRD NSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWD GTTFSRLASSWGQGTLVTVSS
Biến thể người hóa SD1084	
SD3001 (SEQ ID NO: 198)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMSW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTQVTVSS

SD3002 (SEQ ID NO: 199)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTQVTVSS
SD3003 (SEQ ID NO: 200)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMSW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTQVTVSS
SD3004 (SEQ ID NO: 201)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTQVTVSS
SD3086 (SEQ ID NO: 202)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYW VRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTLVTVSS
SD3085 (SEQ ID NO: 203)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYW LRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRG QGTLVTVSS
Biến thể người hóa SD1087	
SD3049 (SEQ ID NO: 204)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3050 (SEQ ID NO: 205)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTISRD

	NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3051 (SEQ ID NO: 206)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGVSCISSGHGITYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3052 (SEQ ID NO: 207)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGVSCISSGHGLTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3053 (SEQ ID NO: 208)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGVSCISSGHGFTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3054 (SEQ ID NO: 209)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGITCISSGHGITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNWP APQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3055 (SEQ ID NO: 210)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGITCISSGHGLTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3056 (SEQ ID NO: 211)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAMSW FRQAPGKEREGITCISSGHGFTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLQPEDTARYYCATESRYYCSDNWP APQRYIYWGQGTQVTVSS
SD3069 (SEQ ID NO: 212)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTVSTD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3070 (SEQ ID NO: 213)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGITYYADSVKGRFTVSTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3071 (SEQ ID NO: 214)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGLTYYADSVKGRFTVSTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3072 (SEQ ID NO: 215)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTVSTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3073 (SEQ ID NO: 216)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTVST DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDN WPAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3074 (SEQ ID NO: 217)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGITCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3075 (SEQ ID NO: 218)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGITYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3076 (SEQ ID NO: 219)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGLTYYADSVKGRFTISTD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3092 (SEQ ID NO: 220)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3093 (SEQ ID NO: 221)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3100 (SEQ ID NO: 222)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGATYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3101 (SEQ ID NO: 223)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGSTYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3102 (SEQ ID NO: 224)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGQTYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3103 (SEQ ID NO: 225)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGDTYYADSVKGRFTISTD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS
SD3104 (SEQ ID NO: 226)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGW FRQAPGKEREGVSCISSGHGNTYYADSVKGRFTISTD

	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNW PAPQRYIYWGQGTLVTVSS

Bảng 41. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM), Mức biểu hiện HEK293, tính ổn định nhiệt và đặc điểm trình tự của các sdAb cúm B người hóa (các tế bào trống nghĩa là 'không xác định được')

	VNA IC_{50} (nM)									
ID	*B/Brisbane/60/08*	*B/Malaysia/2506/04*	*B/Florida/04/06*	*B/Harbin/7/94*	*B/Massachusetts/2/12*	*B/Lee/40*	Mức biểu hiện (mg/l môi trường nuôi cấy)	T_m bùng phát (°C)	# Đột biến FR với tế bào dòng sinh dục	% tương đồng trong FRs
SD1083	174	256	290	303	260	215		57,6	19	79%
SD3005							0		5	94%
SD3006							0		5	94%
SD3007	>1000			>1000		>1000	15		6	93%
SD3008	>1000			>1000		>1000	157		7	92%
SD3009	194			516		372	6		6	93%
SD3010	149			173		227	15	57,9	6	93%
SD3011	53			96		59	20	71,0	7	92%
SD3012	59			78		60	132	74,3	8	91%
SD3087	32	81	160	201	104	91	161	75,1	7	92%
SD3088	101					127	9	58,7	5	94%
SD1084	12	26	68	322	35	>1000		56,7	10	89%
SD3001	101			>1000		>1000	67		3	97%
SD3002	5			137		>1000	50	65,3	3	97%
SD3003	101			>1000		>1000	68		4	96%
SD3004	5			101		>1000	71	62,2	4	96%
SD3085	12	13	64	228	32	>1000	133	66,2	2	98%
SD3086	40					>1000	99	62,1	1	99%

SD1087	34	59	>1000	>1000	1000	22		74,7	17	81%
SD3049	>1000			>1000			32	68	8	91%
SD3050	>1000			>1000			53	66,5	10	89%
SD3051	>1000			>1000			62		8	91%
SD3052	>1000			>1000			57		8	91%
SD3053	>1000			>1000			29		8	91%
SD3054	>1000			>1000			60	65,7	10	89%
SD3055	>1000			>1000			48	66,2	10	89%
SD3056	>1000			>1000			26		10	89%
SD3069	56			>1000		67	40	69,7	9	90%
SD3070	>1000			>1000		>1000	26	70,9	9	90%
SD3071	>1000			>1000		>1000	29	69,6	9	90%
SD3072	160			>1000		318	20	65,2	8	91%
SD3073	28			>1000		59	35	69,1	7	92%
SD3074	36			>1000		42	27	66,2	8	91%
SD3075	>1000			>1000		>1000	7	61,5	5	94%
SD3076	>1000			>1000		>1000	6	61,1	5	94%
SD3092	51	40	>1000	>1000	>1000	40	18	64,0	6	93%
SD3093	32	40	659	>1000	795	32	21	69,4	7	92%
SD3100	>1000			>1000		>1000	30		6	93%
SD3101	>1000			>1000		>1000	29		6	93%
SD3102	>1000			>1000		>1000	36		6	93%
SD3103	>1000			>1000		>1000	43		6	93%
SD3104	>1000			>1000		>1000	31		6	93%

Bảng 42. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM), Mức biểu hiện HEK293, tính ổn định nhiệt và đặc điểm trình tự của các sdAb cúm A người hóa SD1036 và SD1046 (các tế bào trống nghĩa là 'không xác định được')

ID	VNA IC_{50} (nM)					Mức biểu hiện (mg/l môi trường nuôi cấy)		T_m bùng phát (°C)	# Đột biến FR với tế bào dòng sinh dục	% tương đồng trong FRs
	A/Brisbane/10/07	*A/Hong Kong/1/68-ma*	*A/chimmước/Hong Kong/MPA892/06*	*A/vịt trời/Hà Lan/12/00*	*A/New York/107/03 (PR8)*	*A/gà/Đức/n/49*				
SD1036	59	78	44	6	11	10		56,5	16	82%
SD3023	64	206		5	16		113		7	92%
SD3024	80	206		8	20		40	51,5	5	94%
SD3025	160	280		5	13		122	59,8	6	93%
SD3026	16	36		3	8		59	58,5	5	94%
SD3027	16	30		5	6		106		7	92%
SD3028	101	280		6	26		114		8	91%
SD3094	8	20		<4	6		59	60,8	5	94%
SD3095	8	26		<4	6		102	64,1	6	93%
SD3096	26	20		<4	5		121	66,2	7	92%
SD3097	17	32	6	6	8	6	79	70,5	5	94%
SD3098	4	20		<4	16		114	74,2	6	93%

SD1046	5	26	3	25	34	13		58,3	16	82%
SD3041		858		>1000	>1000		134		5	94%
SD3042		253		>1000	>1000		100	63,8	5	94%
SD3043		466		>1000	>1000		89	71,2	6	93%
SD3044		253		>1000	>1000		138		7	92%
SD3045		632		>1000	>1000		92		6	93%
SD3046		253		>1000	>1000		92		6	93%
SD3047		253		>1000	>1000		94		7	92%
SD3048		343		>1000	858		36		8	91%
SD3067	3	8		10	16		101	63,3	8	91%
SD3068	4	10		10	26		107	55,9	7	92%
SD3099	3	3	2	26	16	5	98	63,5	7	92%

Bảng 43. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM), Mức biểu hiện HEK293, tính ổn định nhiệt và đặc điểm trình tự của sdAb cúm A người hóa SD1038 (các tế bào trống nghĩa là 'không xác định được')

	VNA IC_{50} (nM)									
ID	*A/California/07/09*	*A/New Caledonia/20/99*	*A/Puerto Rico/8/34-ma*	*A/Việt Nam/1194/04*	*A/Brisbane/10/07*	*A/Hong Kong/1/68*	Mức biểu hiện (mg/l môi trường nuôi cấy)	T_m bùng phát (°C)	# Đột biến FR với tế bào dòng sinh dục	% tương đồng trong FRs
SD1038	2	7	10	15	284	251		60,4	17	81%
SD3013		6	8	20	318	126	109		10	89%
SD3014		3	4	11			97	72	10	89%

SD3015		3	3	6			46	63,7	9	90%
SD3016		3	3	8			99	74,5	11	88%
SD3017		4	6	11			150		10	89%
SD3018		6	3	8			84	69,6	10	89%
SD3019		4	6	8			49	60,3	9	90%
SD3020		4	4	15			93	72,6	11	88%
SD3021	3	3	3	15	>1000		80	73,4	11	88%
SD3022	3	8	6	20	632		96		11	88%
SD3029	3	4	2	20	632	251	22		17	81%
SD3030	3	8	6	20	274	126	37		17	81%
SD3031		37	15	51	>1000		19		17	81%
SD3032		>500	>500	>500			17		17	81%
SD3033		51	51	316			11		17	81%
SD3078		8	3	20	632		81	68,6	6	93%
SD3079		5	3	16	949	503	85	75,3	7	92%
SD3080		5	3	16	632		89	78,6	8	91%
SD3089		3	2	20	1188		87	66,2	6	93%
SD3119		3		6	253	101		75,3	6	93%

Việc người hóa SD1036:

Đối với SD1036 11 biến thể người hóa được tạo ra. Một số trong các biến thể này thể hiện hoạt tính trung hòa bằng hoặc trong một số trường hợp tốt hơn sdAb bố mẹ. Không có khác biệt nhiều về các mức biểu hiện được quan sát thấy, trong khi đó đối với đa số các biến thể SD1036 nhiệt độ nóng chảy bùng phát tăng lên. SD3097 biến thể được chọn làm biến thể người hóa cuối cùng vì nó có số lượng đột biến FR với tế bào dòng sinh dục của người nhỏ nhất, giá trị T_m bùng phát cao và ngoài ra thể hiện sự trung hòa hiệu nghiệm tất cả các chủng cúm nhóm 2 được thử.

Việc người hóa SD1038:

Đối với SD1038 21 biến thể người hóa được tạo ra. Tất cả các biến thể, ngoại trừ SD3031-33, thể hiện hoạt tính trung hòa tương tự kháng 4 chủng nhóm 1 so với sdAb bố mẹ. Các giá trị IC_{50} cho các chủng H3 A/Brisbane/10/07 và A/Hong Kong/1/68 cao hơn một chút đối với hầu hết trong số các biến thể SD1038. Biến thể SD3119 được chọn làm biến thể người

hóa cuối cùng vì nó có số lượng đột biến FR với tế bào dòng sinh dục của người nhỏ nhất, giá trị T_m bùng phát cao và thể hiện trung hòa hiệu nghiệm tất cả các chủng cúm được thử. Trong biến thể này Met trong CDR3 này được thay thế bởi Ile.

Việc người hóa SD1046:

Đối với SD1046 11 biến thể người hóa được tạo ra. Dòng biến thể thứ nhất thể hoạt tính trung hòa giảm mạnh so với sdAb bố mẹ. Dòng biến thể thứ hai được tạo ra thể hiện hoạt tính rất tương tự với SD1046 trong VNA. Trong các biến thể này, SD3099 được chọn làm biến thể người hóa cuối cùng vì nó có số lượng đột biến FR với tế bào dòng sinh dục của người nhỏ nhất và thể hiện tính ổn định nhiệt cao.

Việc người hóa SD1083:

Đối với SD1083 10 biến thể người hóa được tạo ra. Một vài trong số các biến thể này thể hiện các mức biểu hiện thấp trong tế bào HEK293 và 2 không biểu hiện gì cả. Trong số 3 biến thể mà được biểu hiện tốt, SD3087 được chọn làm biến thể người hóa cuối cùng. sdAb này hiệu nghiệm hơn SD1083 bố mẹ trong VNA và có giá trị T_m bùng phát cơ bản cao hơn.

Việc người hóa SD1084:

Đối với SD1084 6 biến thể người hóa được tạo ra. Bốn trong số các biến thể thể hiện hoạt tính trung hòa trong VNA tương tự như sdAb bố mẹ. Trong số các biến thể này, SD3085 được chọn làm biến thể người hóa cuối cùng vì nó có giá trị T_m bùng phát cao nhất và chỉ 2 đột biến FR với tế bào dòng sinh dục của người.

Việc người hóa SD1087:

Đối với SD1087 23 biến thể người hóa được tạo ra. Dòng thứ nhất gồm 8 biến thể thể hiện không có hoạt tính đo được trong VNA kháng 2 chủng cúm B. Dòng các SDAb thứ hai được tạo ra mà bao gồm nhiều biến thể thể hiện các giá trị IC_{50} tương tự như SD1087. Tính ổn định nhiệt trong số các biến thể này thấp hơn so với phân tử bố mẹ. Không có biến thể nào bao gồm việc thế Met trong CDR2 thể hiện hoạt tính trong VNA. SD3093 được chọn làm biến thể người hóa cuối cùng vì nó chỉ thể hiện sự giảm khiêm tốn về giá trị T_m bùng phát và hoạt tính của nó trong VNA là bằng với SD1087.

Ví dụ 12: Tạo ra và đặc trưng hóa cấu trúc dung hợp Fc multime sdAb người hóa

Tạo ra cấu trúc dung hợp Fc

Các biến thể sdAb người hóa được mô tả trong Ví dụ 11 được dùng để tạo ra các cấu trúc dung hợp Fc multime. Phân tử liên kết multime người hóa, tức là phân tử liên kết multime bao gồm ít nhất hai sdAb người hóa, được dung hợp trực tiếp với đầu N của vùng Fc. Cấu trúc dung hợp Fc được biểu hiện trong tế bào động vật có vú và được tiết vào môi trường là phân tử Fc dime. Trình tự axit amin đầy đủ của cấu trúc dung hợp Fc được thể hiện trong Bảng 44. Các phân tử dung hợp Fc dime tương đồng cũng như dime không tương đồng được tạo ra. Dung hợp Fc không tương đồng được tạo ra bằng cách đưa vào các đột biến điểm đơn (K409R và F405L) trong vùng CH3 của 2 chuỗi Fc như được mô tả bởi Labrijn và cộng sự (2013) hoặc bằng cách đưa vào đột biến quả vào lỗ như được mô tả trong EP0812357B1 và EP0979281B1.

Các cấu trúc gen mã hóa protein dung hợp Fc multime sdAb người hóa được tối ưu hóa bộ ba mã để biểu hiện ở tế bào động vật có vú và được kết hợp vào vectơ Lonza pEE12.4. Vectơ biểu hiện (mà sử dụng peptit tín heieuj CD4 HC) được khuếch đại, tinh chế, và cô đặc đến nồng độ cuối bằng > 5mg/mL trong nước vô trùng để chuyển nhiễm dòng tế bào CHO sử dụng điện di. Protein dung hợp Fc dime không tương đồng được tạo ra bằng cách đồng chuyển nhiễm các lượng bằng nhau của vectơ mã hóa 2 chuỗi riêng. Dung hợp Fc dime không tương đồng được tạo ra sử dụng cấu trúc vectơ đơn như nêu trên. Nuôi cấy tế bào được nuôi lớn sử dụng quy trình bình thót cổ rung pha huyền phù chuẩn. Dịch nổi nuôi cấy được lọc được áp dụng cho các cột HiTrap MabSelect SuRe, được rửa bằng PBS, được tách rửa bằng natri axetat 0,1M pH 3,5, được trung hòa bằng cách sử dụng 2,5M Tris pH 7,2, và thẩm tách vào dPBS.

Bảng 44. Trình tự axit amin của cấu trúc dung hợp Fc multime sdAb người hóa

FM1 W3	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGG	SEQ ID NO: 293

	GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVT VSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
FM1 W4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDW YRQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTS WMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWF RQAPGKEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLV TVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	SEQ ID N0: 294

FM1 W5	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQ APGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST SWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	SEQ ID NO: 295
FM1 W6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQAPGKE REFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPG KQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLR QAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAP GKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVS	SEQ ID NO: 296

	SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	
FM1 W7	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQ APGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQM NSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSW MYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 297
FM1 W8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGG	SEQ ID NO: 298

	GGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAP GKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWF RQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	
FM1 B67,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 299
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC	SEQ ID NO: 300

	PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
FM1 B68,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 301
	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMY WLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 302

FM1 B69,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 303
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF LLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 305
FM1 B70,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP	SEQ ID NO: 306

	EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 307
FM1 B71,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 308

	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMY WLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 309
FM1 B72,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 310
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP	SEQ ID NO: 311

	CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF LLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
FM1 B73,1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 312
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 313

FM1 B74,1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	SEQ ID NO: 314
	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMY WLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 315
FM1 B75,1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT	SEQ ID NO: 316

	HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF LLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 317
FM1 B76,1	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVT VSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV	SEQ ID NO: 318

	VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	SEQ ID NO: 319
FM1 B67,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	SEQ ID NO: 320
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE	SEQ ID NO: 321

	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
FM1 B68,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	SEQ ID NO: 322
	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMY WLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 323

FM1 B69,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	SEQ ID NO: 324
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 325
FM1 B70,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP	SEQ ID NO: 326

	EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 327
FM1 B71,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQA PGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	SEQ ID NO: 328

	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 329
FM1 B72,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSIYSMGWFRQAPGKEREFVATIGWNSGRTFYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAKGPLRLSSQADYWGQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 330
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKEREGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP	SEQ ID NO: 331

	CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
FM1 B73,2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	SEQ ID NO: 332
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWLRQAPGK GLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQL LESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKEREGV LCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTA VYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 333

FM1 B74,2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGKK	SEQ ID NO: 334
	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGWFRQAPGKE REGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMY WLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	SEQ ID NO: 335
FM1 B75,2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPGKERE FVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQA PGKQRELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSDKT	SEQ ID NO: 336

	HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISGLSLDTYAVGWFRQAPGKE REGVSCISSGHGMTYYADSVKGRFTISTDNSKNTVYLQMNSLRA EDTAVYYCATESRYYCSDNWPAPQRYIYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMYWL RQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVTVSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 337
FM1 B76,2	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASISIFDIYAMDWYRQAPGKQ RELVAVSFRDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCHVSLYRDPLGVAGGIGVYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAPG KEREFVAAINALGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTAQGQWRAAPVAVAAEYEFWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLENKAIGW FRQAPGKEREGVLCISKSGSWTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVY LQMNSLRPEDTAVYYCATTTAGGGLCWDGTTFSRLASSWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSTSWMYWLRQAPGKGLEWVSVINTDGGTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDWGGPEPTRGQGTLVT VSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV	SEQ ID NO: 338

	VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	SEQ ID NO: 339

Trung hòa cúm bằng protein dung hợp Fc multime sdAb người hóa

Protein dung hợp Fc tinh chế được thử trong thử nghiệm trung hòa virut cúm như được mô tả trong Ví dụ 6 và thể hiện hiệu lực và chiều rộng tương tự khi so sánh với các phiên bản kiểu dại tương ứng. Chuẩn độ trung hòa trung bình cho các chủng cúm khác nhau được tóm tắt trong Bảng 45.

Bảng 45. Chuẩn độ trung hòa trung bình (nM) của cấu trúc dung hợp Fc multime sdAb người hóa

	H3 A/Brisbane/10/07	H7 A/NIBRG/60 (A/vịt trời/Hà Lan/12/00)	B/Brisbane/60/08	B/Harbin/7/94	H1 A/New Caledonia/20/99	H5 A/Việt Nam/1194/04
FM1W3	16	8	16	8	6	10

FM1W4	40	16	8	6	32	32
FM1W5	16	6	10	10	6	8
FM1W6	16	13	8	6	40	32
FM1W7	10	8	16	6	5	13
FM1W8	40	51	4	3	40	40
FM1B67,1	16	16	4	6	6	16
FM1B68,1	16	16	6	6	6	16
FM1B69,1	26	16	3	6	6	16
FM1B70,1	16	16	6	5	6	16
FM1B71,1	32	16	6	6	16	26
FM1B72,1	16	16	3	6	10	16
FM1B73,1	16	16	5	6	101	101
FM1B74,1	20	16	6	6	80	101
FM1B75,1	16	16	3	5	80	101
FM1B76,1	16	16	16	16	13	20

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Adam et al., Clinical and Vaccine Immunology, 2014; 21(11): 1528-1533.

Brandenburg et al., PLoS One, 2013; 8(12):e80034.

Corti et al., Science, 2011; 333:850–856.

Dreyfus et al., Science, 2012; 337:1343–1348.

Ekiert et al., Science, 2009; 324:246–251.

Ekiert et al., Science, 2011; 333:843–850.

Ekiert et al. Nature, 2012; 489:526–532.

Hessell et al. Nature, 2007; 449:101-104.

Hufton et al., PLoS One, 2014; 9(8):e103294.

Hultberg et al., PLoS One, 2011; 6(4):e17665.

Johnson et al., Nat Med, 2009; 15(8):901-906.

Kashyap et al., PLoS Pathog., 2010; 6:e1000990.

Klein et al., mAbs, 2012; 4(6):653-663

Krause et al., J Virol., 2012; 86:6334–6340.

Kuo et al., mAbs, 2011; 3(5):422-430.

Labrijn et al. PNAS, 2013; 110(13):5145-50.

Lee et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2012; 109:17040–17045.

Limberis et al., Sci Transl Med., 2013; 5(187): 1-8.

Strohl, Current Opinion in Biotechnology, 2009; 20:685–691.

Sui et al., Nat Struct Mol Biol., 2009; 16:265–273.

Suscovich và Alter, Expert Rev Vaccines, 2015; 14(2): 205-219.

Tan et al., J Virol., 2012; 86:6179–6188.

Throsby et al., PLoS One, 2008; 3:e3942.

Tillib et al., Antiviral Res., 2013; 97(3):245-54.

Tsibane et al., PLoS Pathog., 2012; 8:e1003067.

Vanlandschoot et al., Antiviral Research, 2011; 92(3), 389–407.

Wang et al., PLoS Pathog., 2010b; 6:e1000796.

Xu et al., Science, 2010; 328(5976):357-60.

Yoshida et al., PLoS Pathog., 2009; 5:e1000350.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể đơn miền (sdAb) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm chỉ bao gồm SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 197, và SEQ ID NO: 203.

2. Kháng thể đa miền bao gồm ít nhất hai sdAb theo điểm 1.

3. Kháng thể đa miền theo điểm 2, bao gồm bốn sdAb có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 155, trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176, trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197, và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 203, tương ứng.

4. Kháng thể đa miền bao gồm polypeptit thứ nhất bao gồm kháng thể đơn miền thứ nhất (sdAb) bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 155 được dung hợp với sdAb thứ hai bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176; và polypeptit thứ hai bao gồm sdAb thứ ba bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 được dung hợp với sdAb thứ tư bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 203.

5. Kháng thể đa miền theo điểm 4, trong đó sdAb thứ nhất được dung hợp với sdAb thứ hai thông qua mối liên kết; và sdAb thứ ba được dung hợp với sdAb thứ tư thông qua mối liên kết.

6. Kháng thể đa miền theo điểm 4, trong đó ít nhất một trong số polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai còn bao gồm đuôi Fc của người.

7. Kháng thể đa miền theo điểm 6, trong đó mỗi trong số polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai một cách độc lập còn bao gồm đuôi Fc của người.

8. Kháng thể đa miền bao gồm chuỗi polypeptit thứ nhất bao gồm, từ đầu N đến đầu C, kháng thể đơn miền thứ nhất (sdAb) bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 được dung hợp với sdAb thứ hai bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 155 thông qua mối liên kết bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142; và chuỗi polypeptit thứ hai bao gồm, từ đầu N đến đầu C, sdAb thứ ba bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 203 được dung hợp với sdAb thứ tư bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 thông qua mối liên kết bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

9. Kháng thể đa miền theo điểm 8, trong đó mỗi trong số polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai một cách độc lập còn bao gồm đuôi Fc của người.

10. Kháng thể đa miền bao gồm chuỗi polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 320 và chuỗi polypeptit thứ hai có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 321.

11. Dược phẩm bao gồm kháng thể sdAb theo điểm 1.

12. Dược phẩm bao gồm kháng thể đa miền theo điểm 4.

13. Dược phẩm bao gồm kháng thể đa miền theo điểm 8.

14. Dược phẩm bao gồm kháng thể đa miền theo điểm 10.

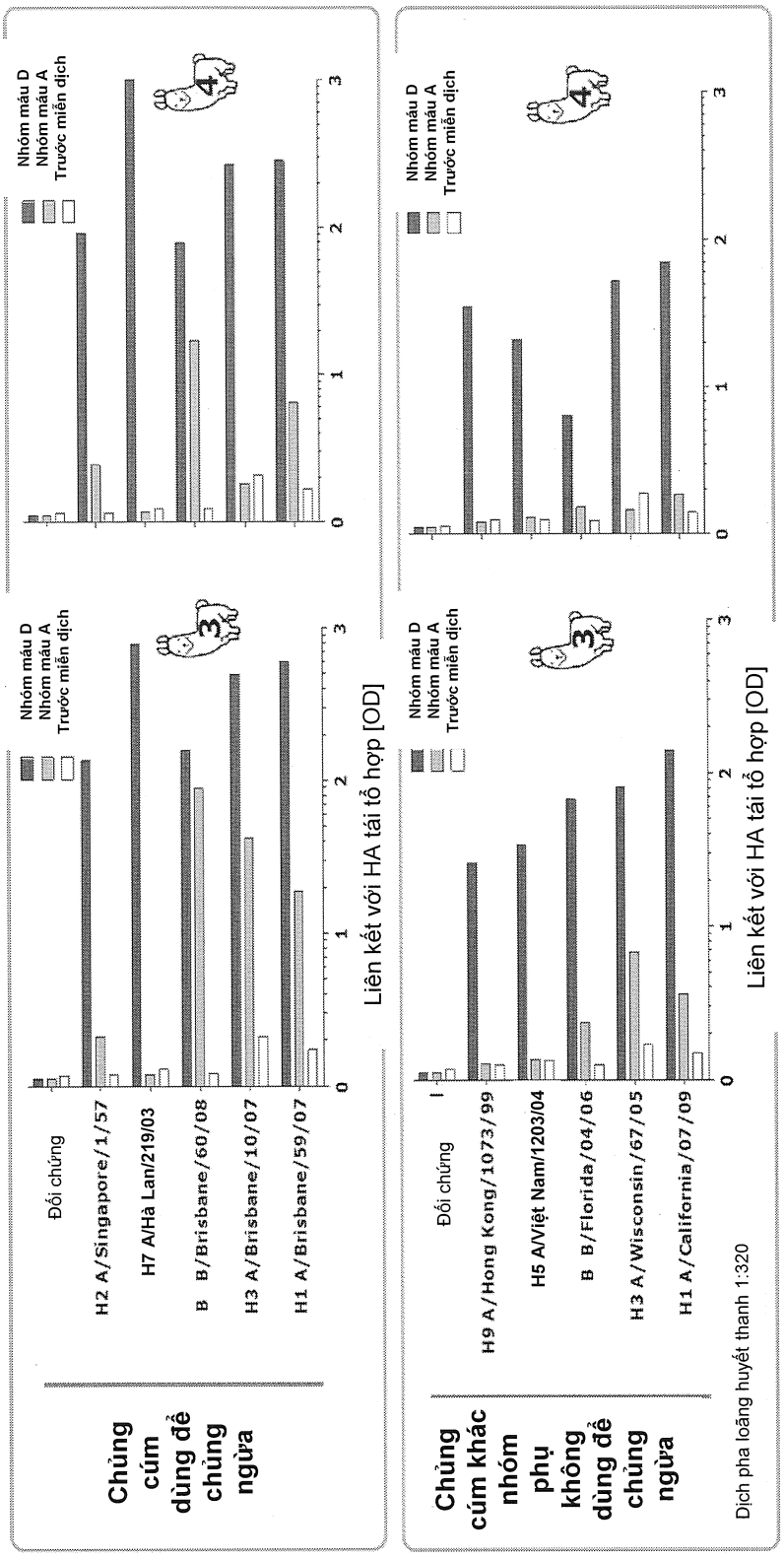
15. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể đơn miền theo điểm 1.

16. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể đa miền theo điểm 4.

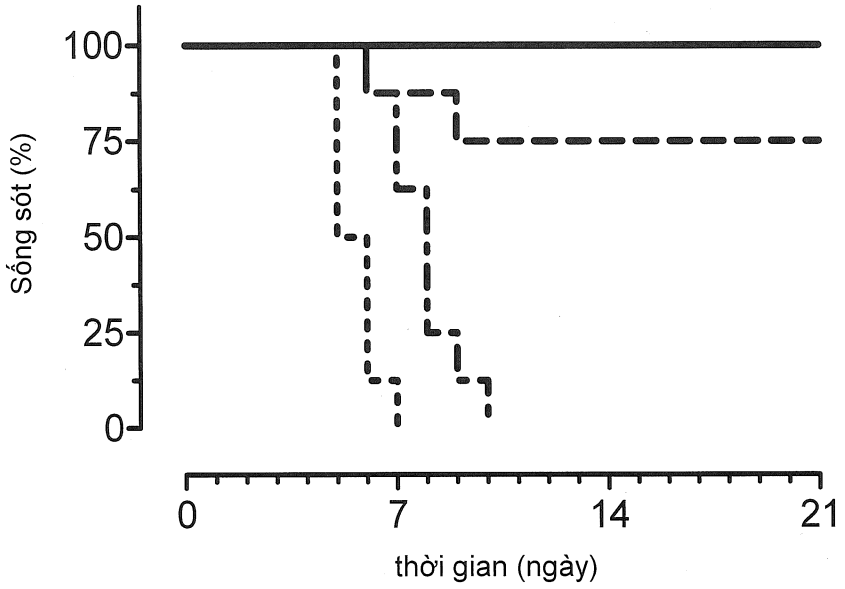
17. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể đa miền theo điểm 8.

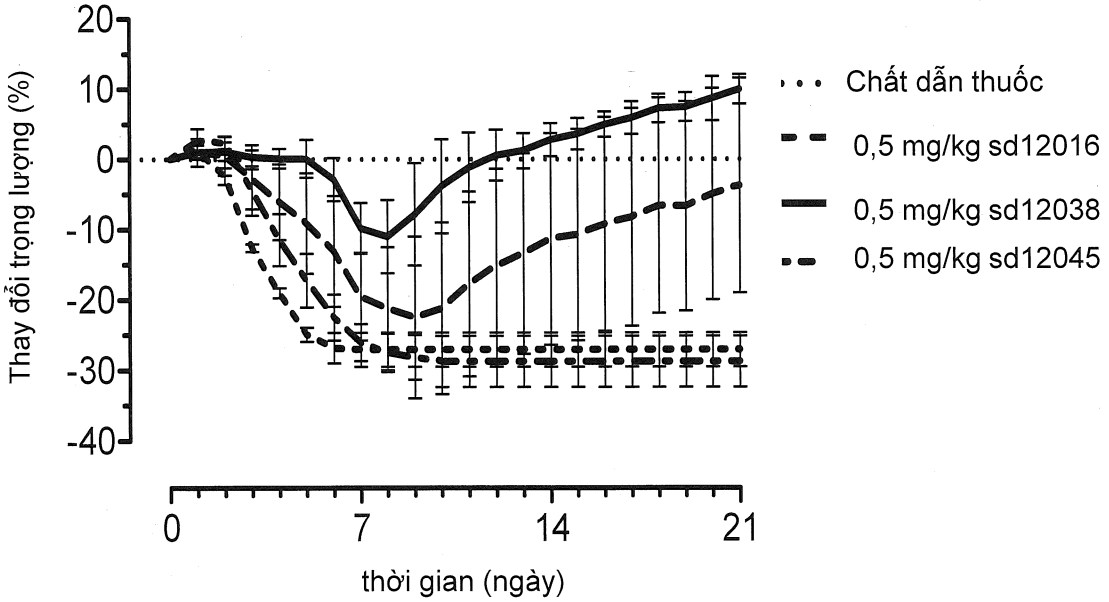
18. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể đa miền theo điểm 10.

1/32

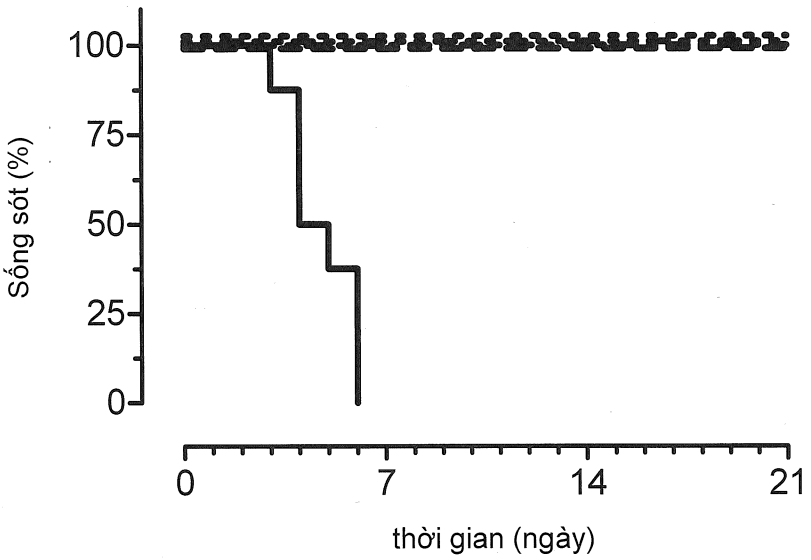

Chủng cúm dùng để chủng ngừa
Đối chứng
H2 A/Singapore/1/57
H7 A/Hà Lan/219/03
B B/Brisbane/60/08
H3 A/Brisbane/10/07
H1 A/Brisbane/59/07
Nhóm máu D
Nhóm máu A
Trước miễn dịch
Liên kết với HA tái tổ hợp [OD]
Chủng cúm khác nhóm phụ không dùng để chủng ngừa
Đối chứng
H9 A/Hong Kong/1073/99
H5 A/Việt Nam/1203/04
B B/Florida/04/06
H3 A/Wisconsin/67/05
H1 A/California/07/09
Dịch pha loãng huyết thanh 1:320

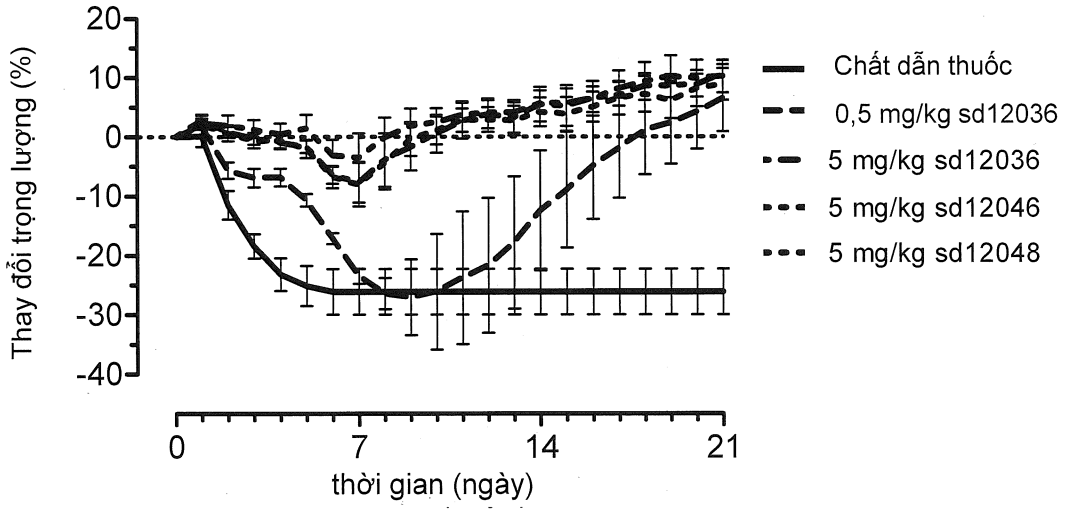
Hình 1


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

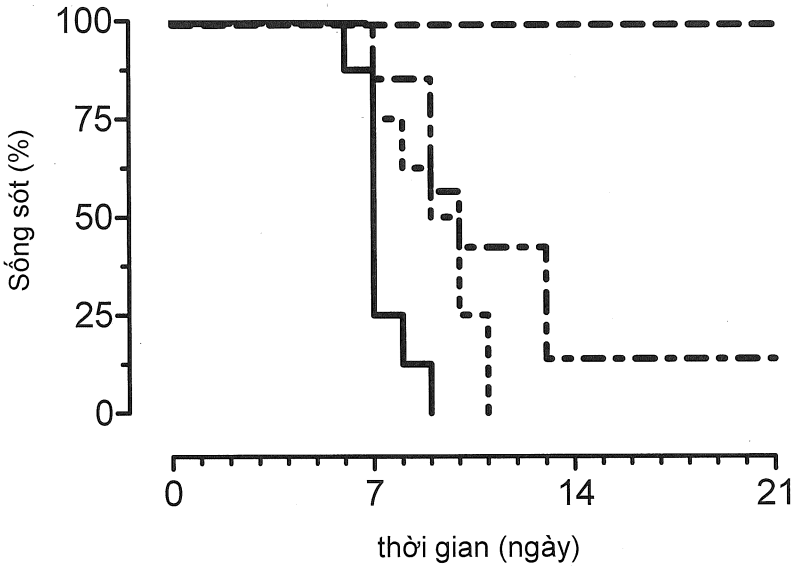

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
Chất dẫn thuốc
0,5 mg/kg sd12016
0,5 mg/kg sd12038
0,5 mg/kg sd12045

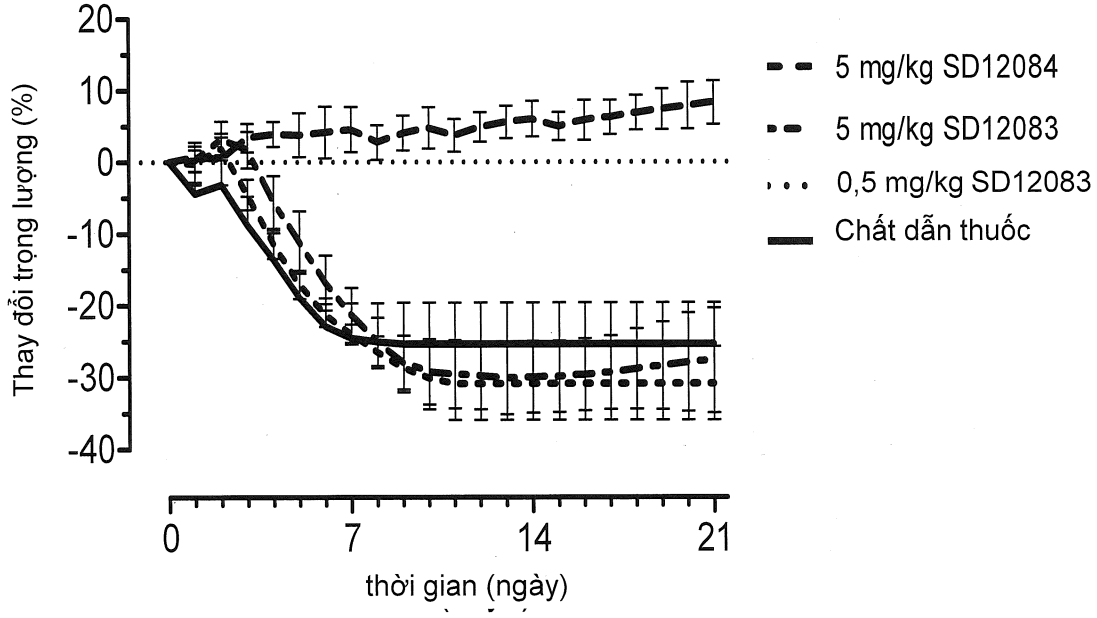
Hình 2


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

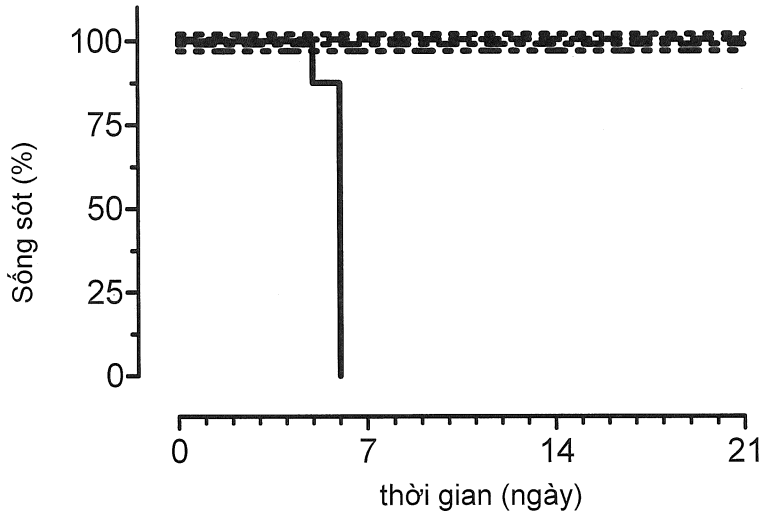

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
Chất dẫn thuốc
0,5 mg/kg sd12036
5 mg/kg sd12036
5 mg/kg sd12046
5 mg/kg sd12048

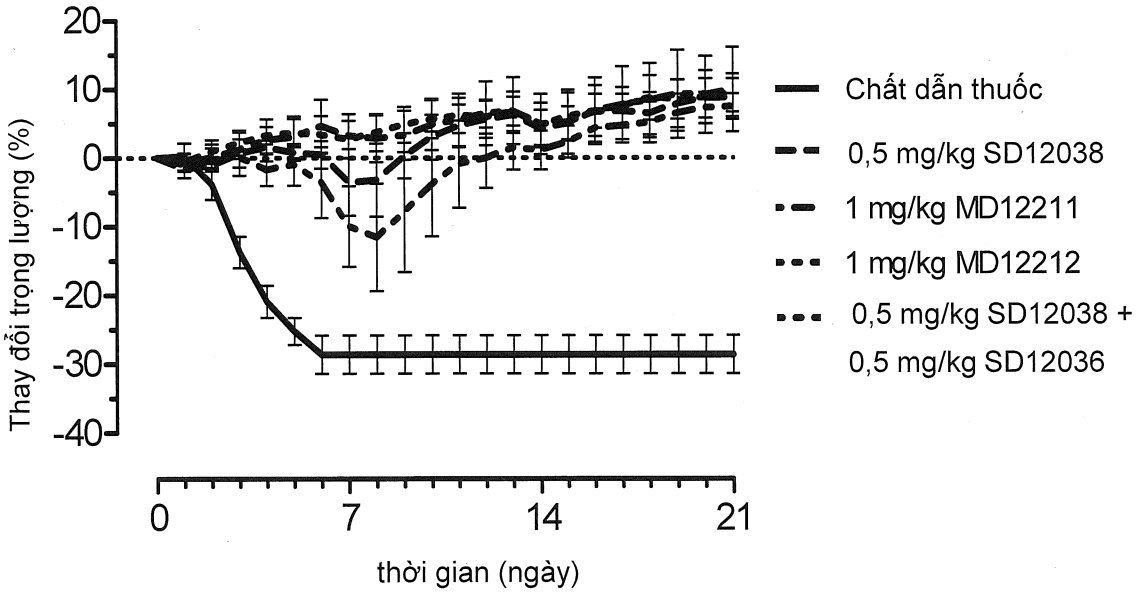
Hình 3


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

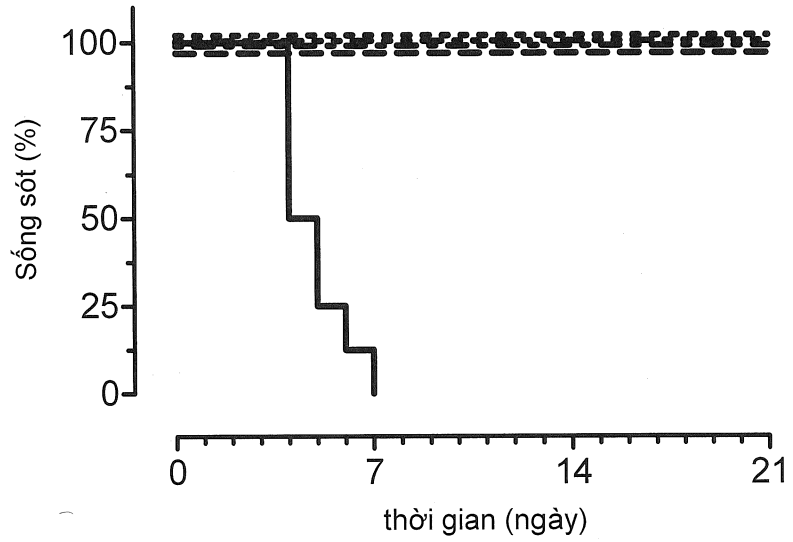

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg SD12084
5 mg/kg SD12083
0,5 mg/kg SD12083
Chất dẫn thuốc

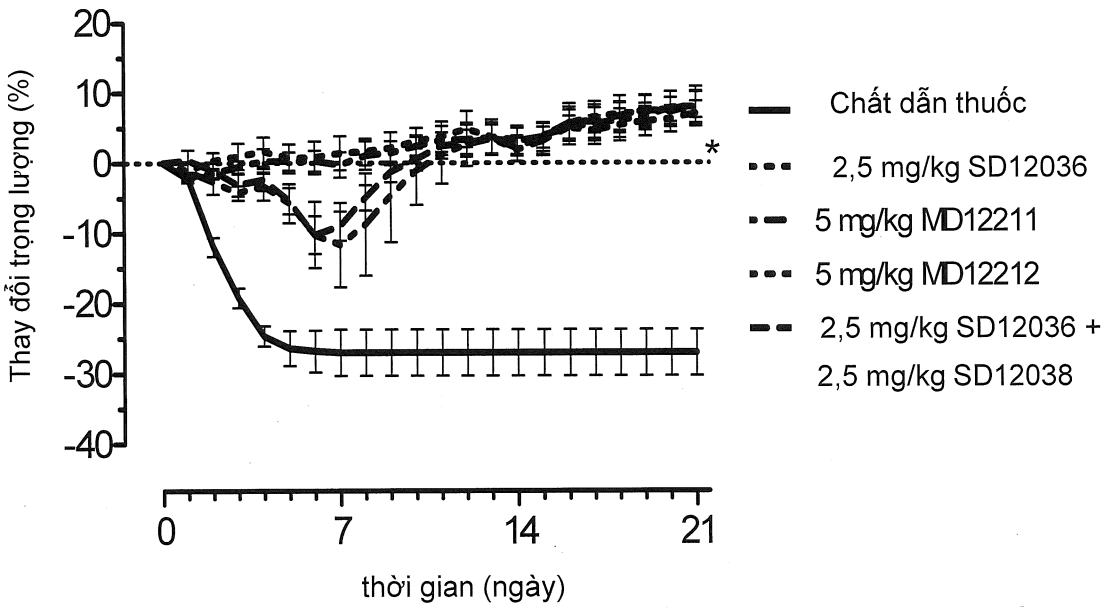
Hình 4


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

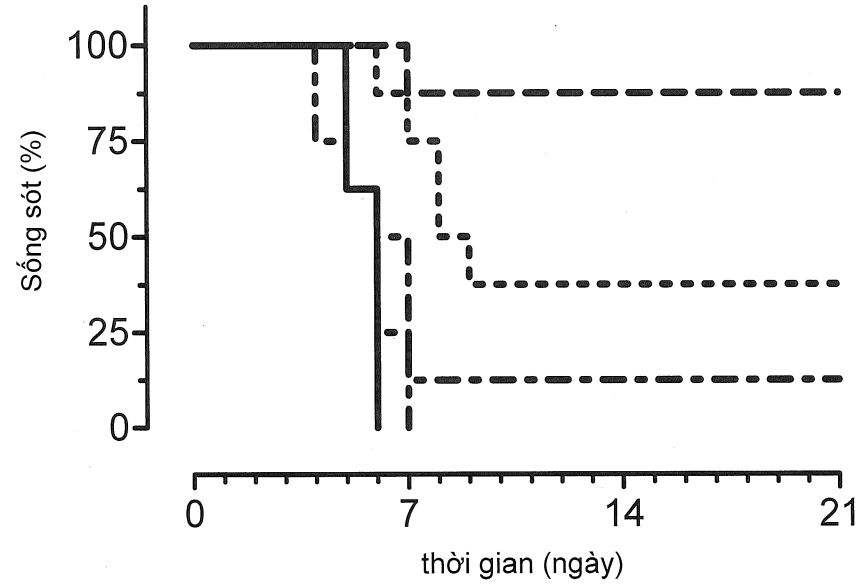

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
Chất dẫn thuốc
0,5 mg/kg SD12038
1 mg/kg MD12211
1 mg/kg MD12212
0,5 mg/kg SD12038 +
0,5 mg/kg SD12036

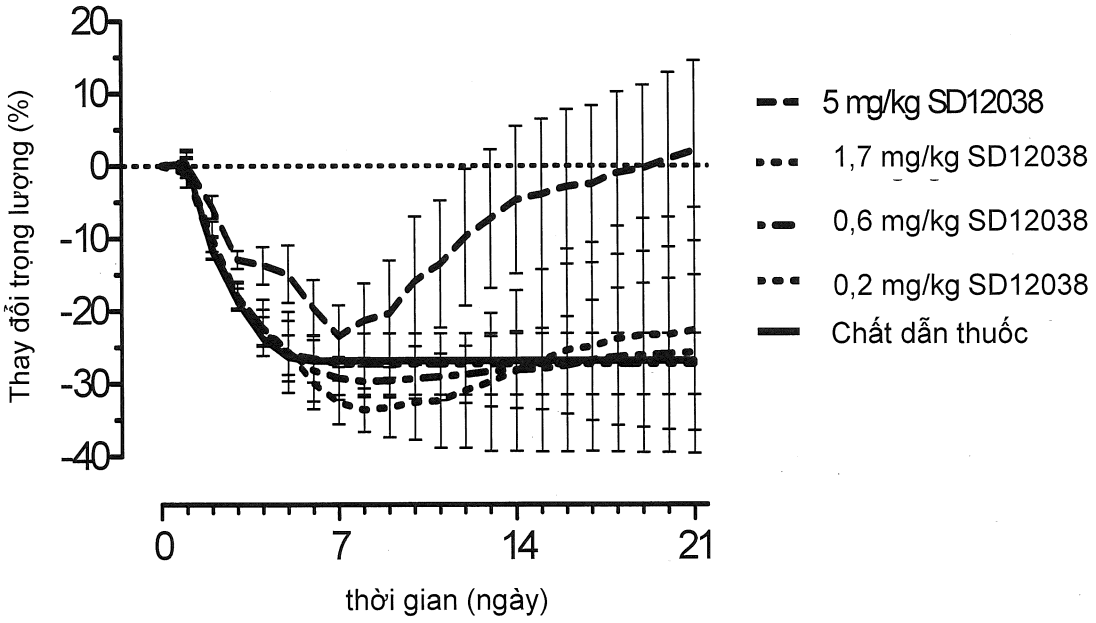
Hình 5


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

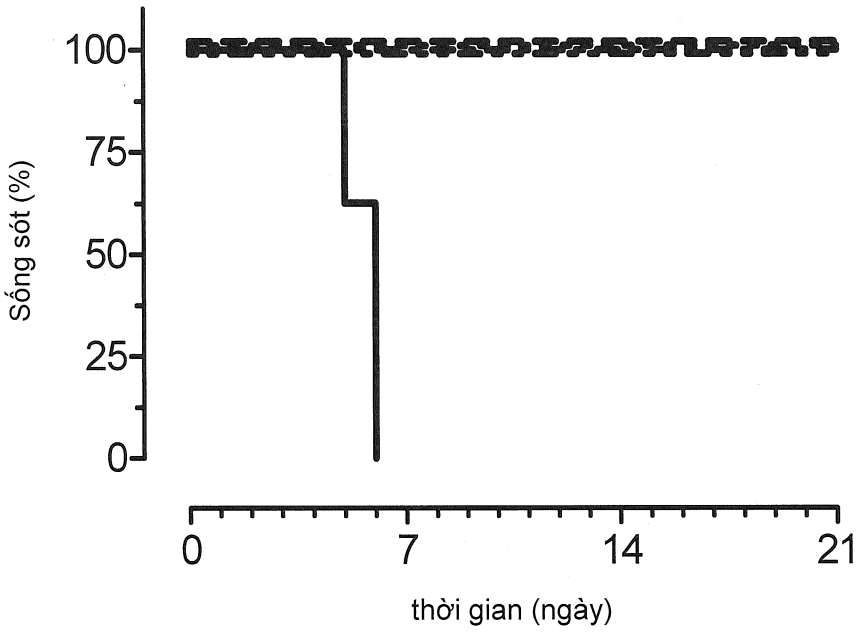

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
*
0
7
14
21
thời gian (ngày)
Chất dẫn thuốc
2,5 mg/kg SD12036
5 mg/kg MD12211
5 mg/kg MD12212
2,5 mg/kg SD12036 +
2,5 mg/kg SD12038

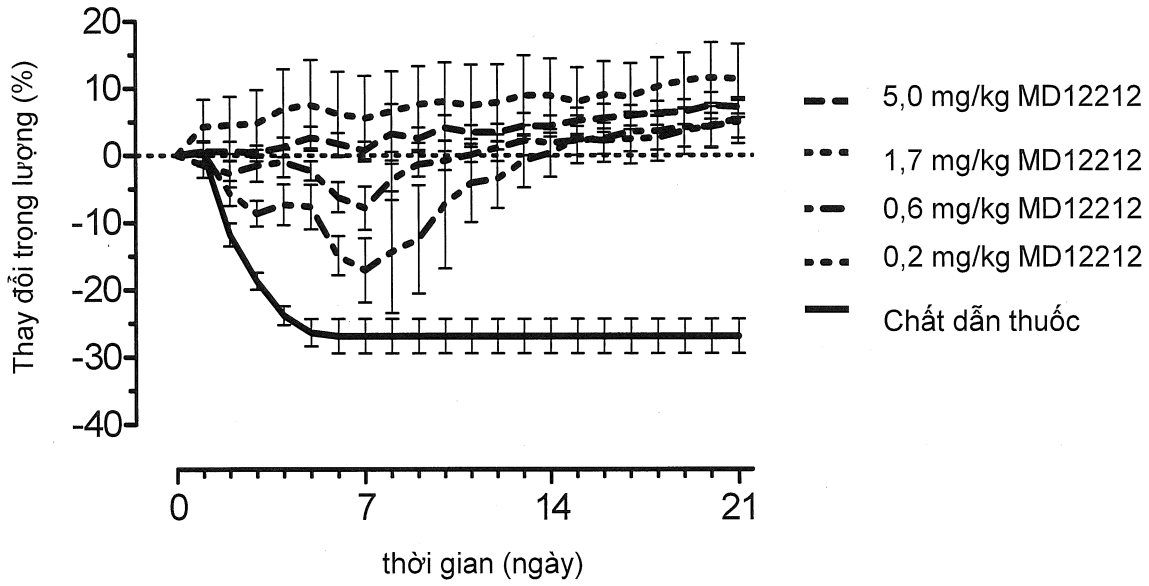
Hình 6


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

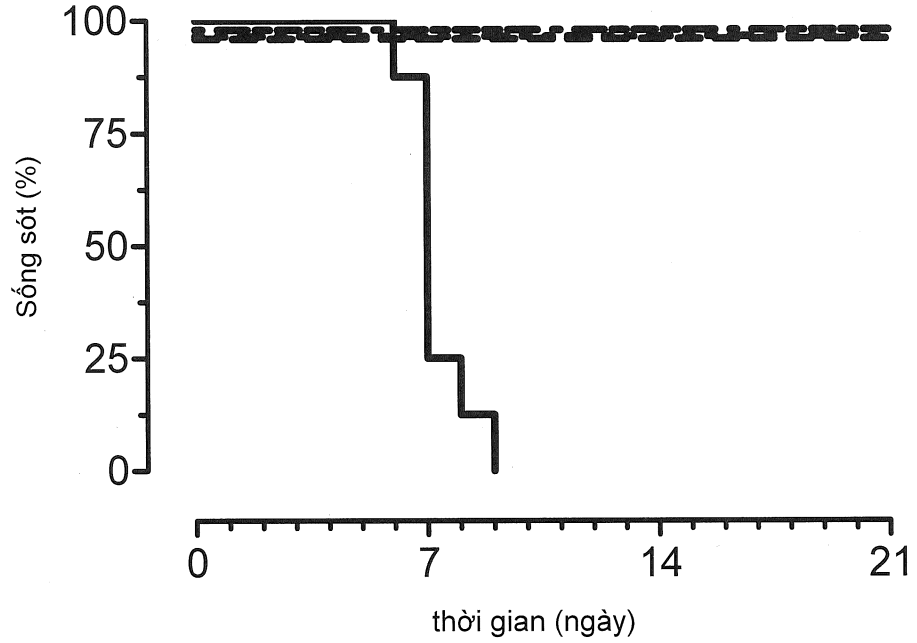

20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg SD12038
1,7 mg/kg SD12038
0,6 mg/kg SD12038
0,2 mg/kg SD12038
Chất dẫn thuốc

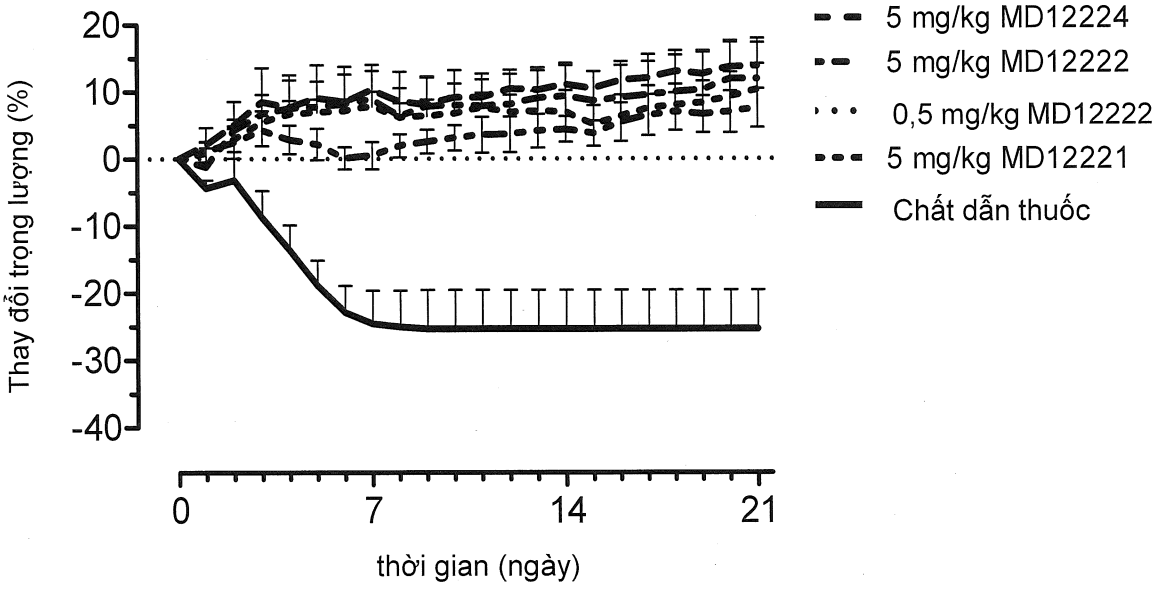
Hình 7a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5,0 mg/kg MD12212
1,7 mg/kg MD12212
0,6 mg/kg MD12212
0,2 mg/kg MD12212
Chất dẫn thuốc

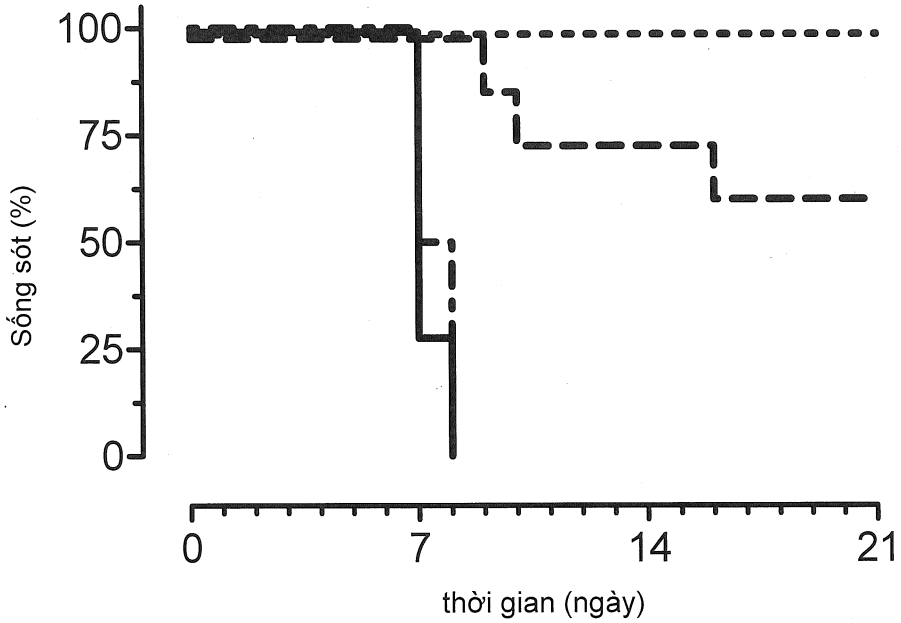
Hình 7b

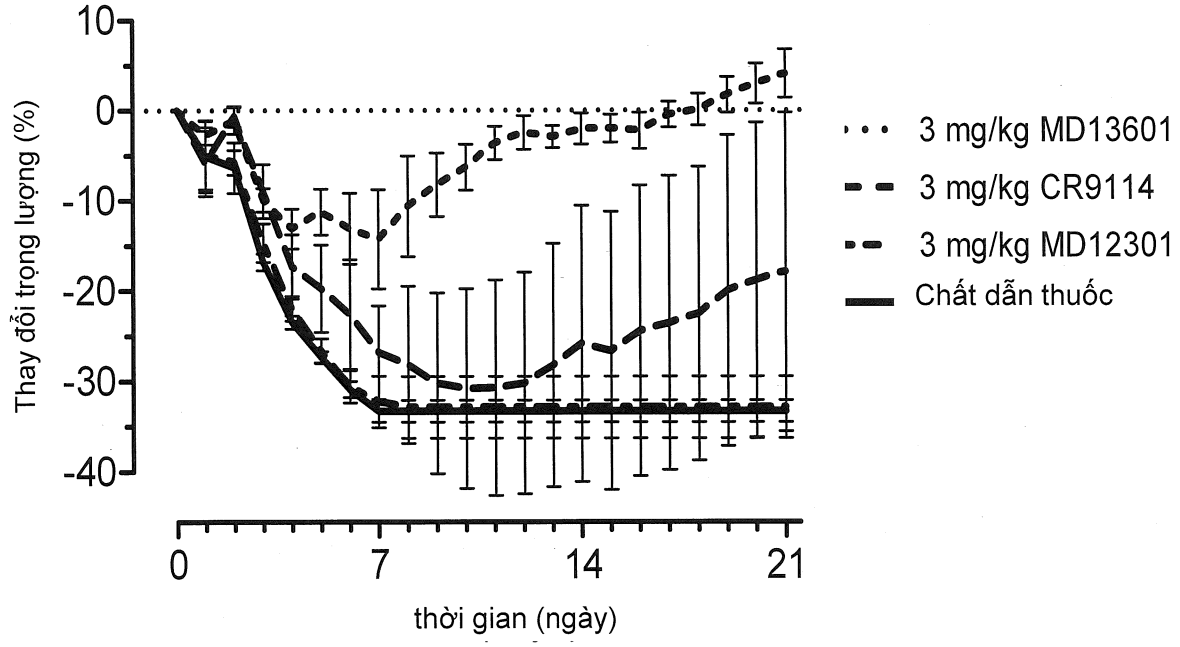

100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg MD12224
5 mg/kg MD12222
0,5 mg/kg MD12222
5 mg/kg MD12221
Chất dẫn thuốc

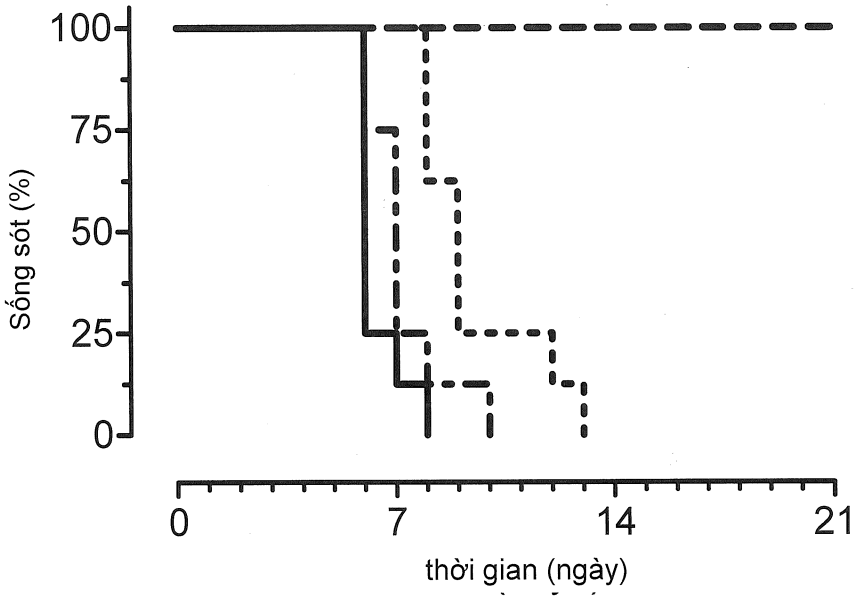
Hình 8

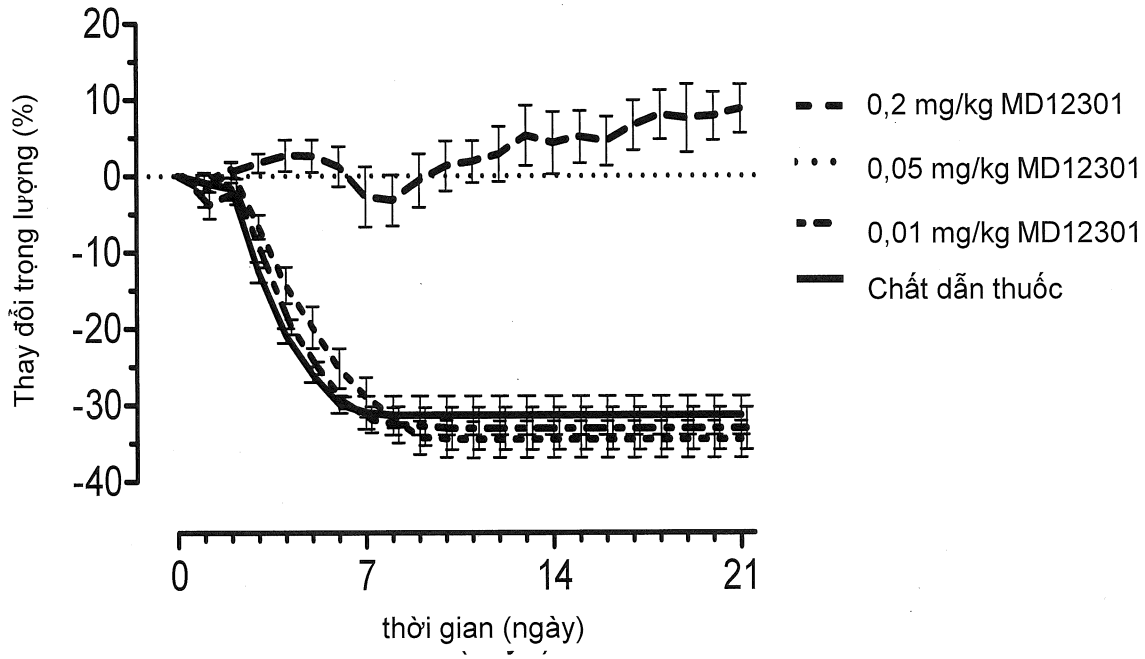
10/32


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
3 mg/kg MD13601
3 mg/kg CR9114
3 mg/kg MD12301
Chất dẫn thuốc

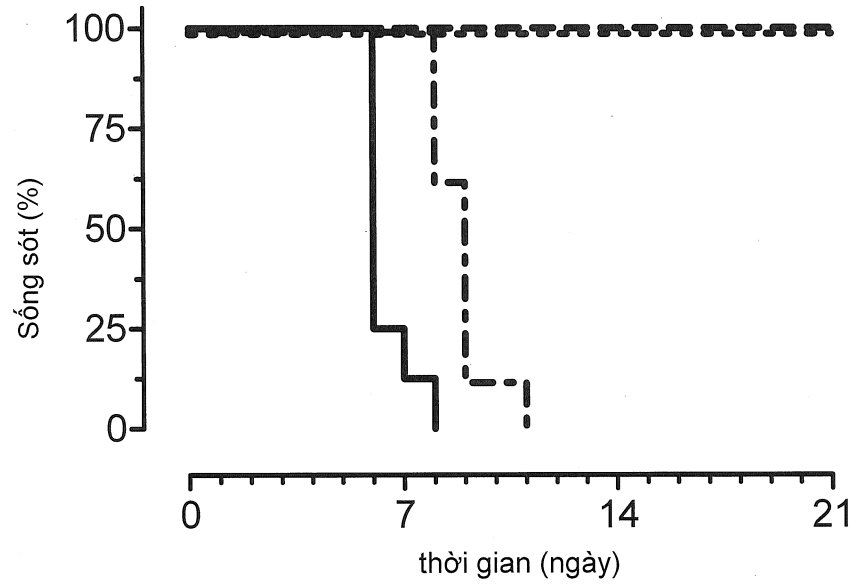
Hình 9

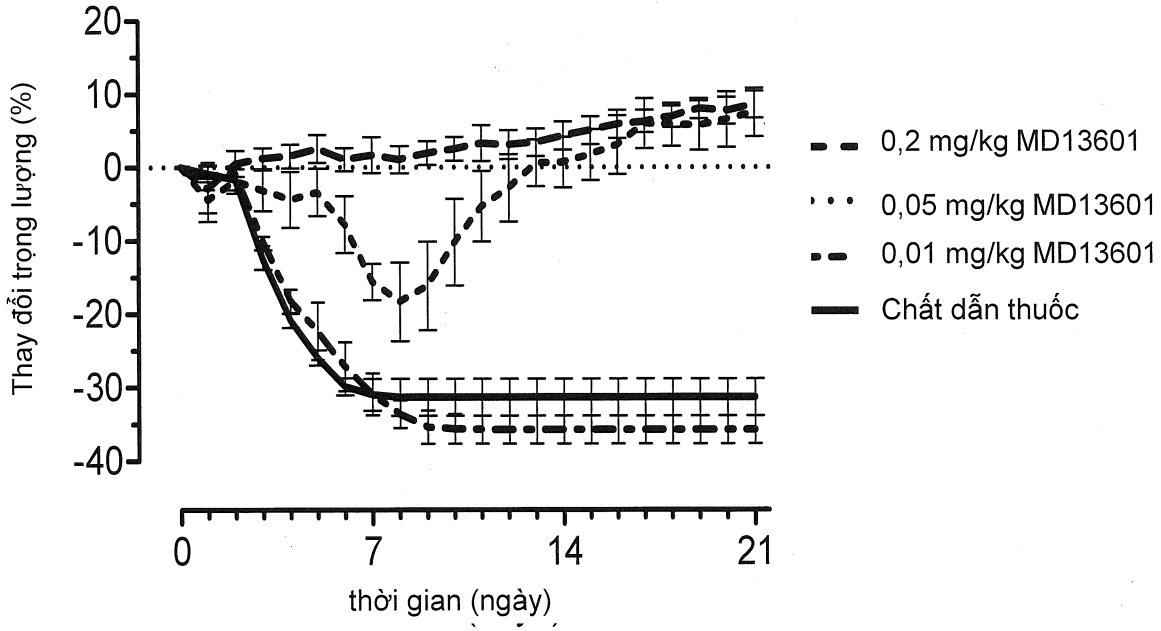

100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,2 mg/kg MD12301
0,05 mg/kg MD12301
0,01 mg/kg MD12301
Chất dẫn thuốc

Hình 10a

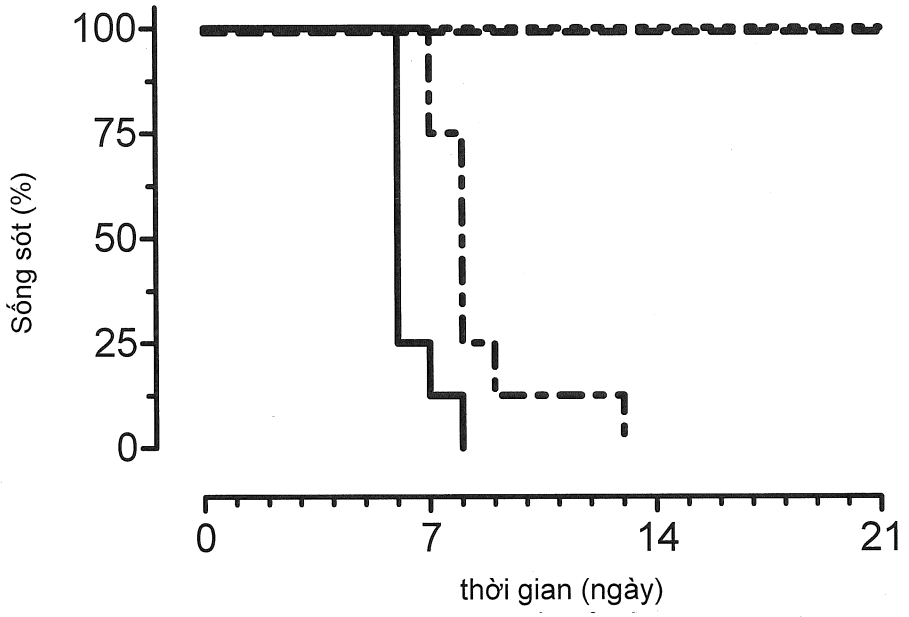
12/32

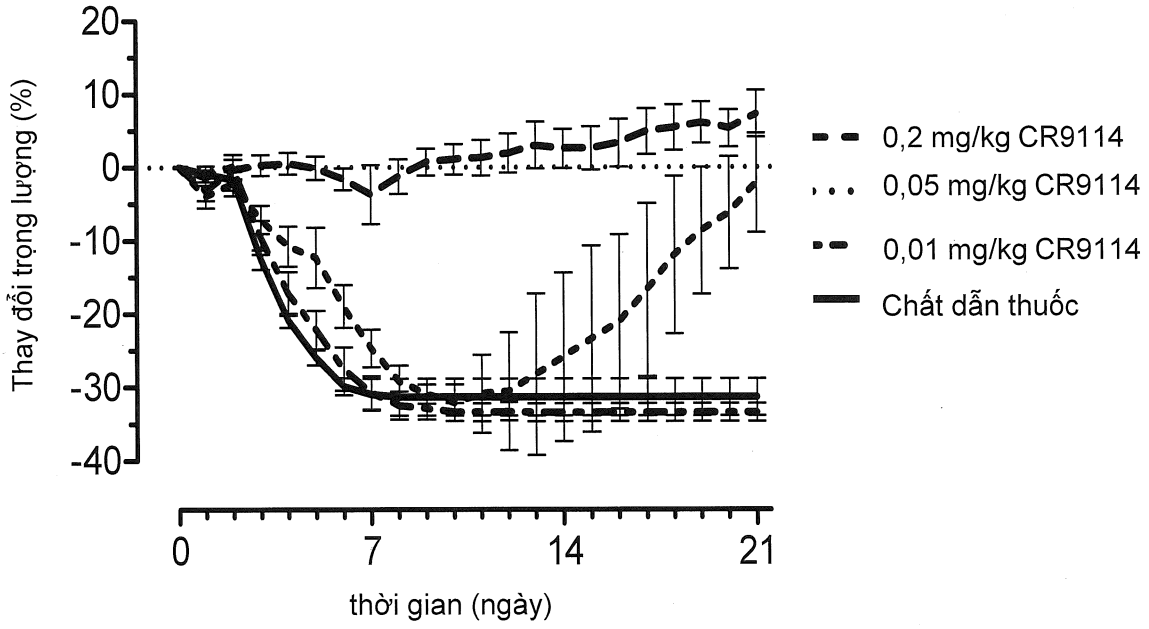




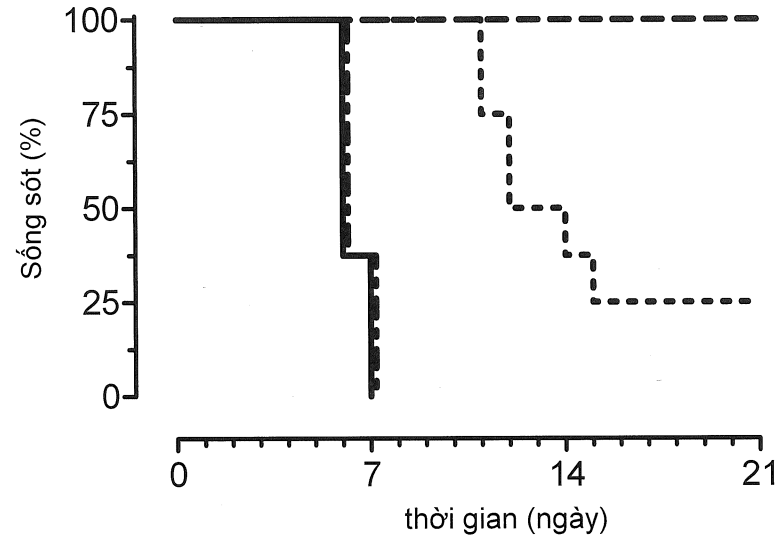
Hình 10b

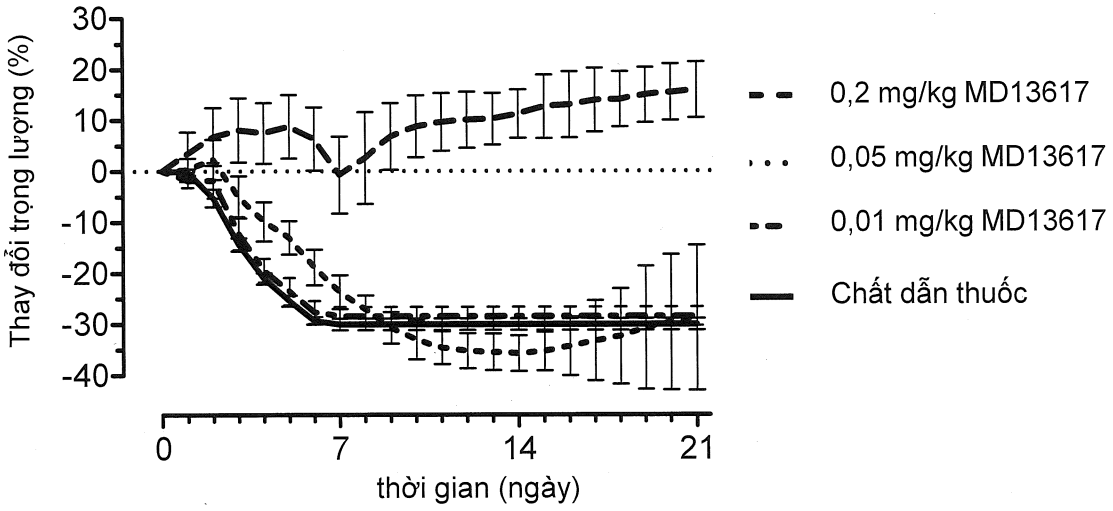
13/32





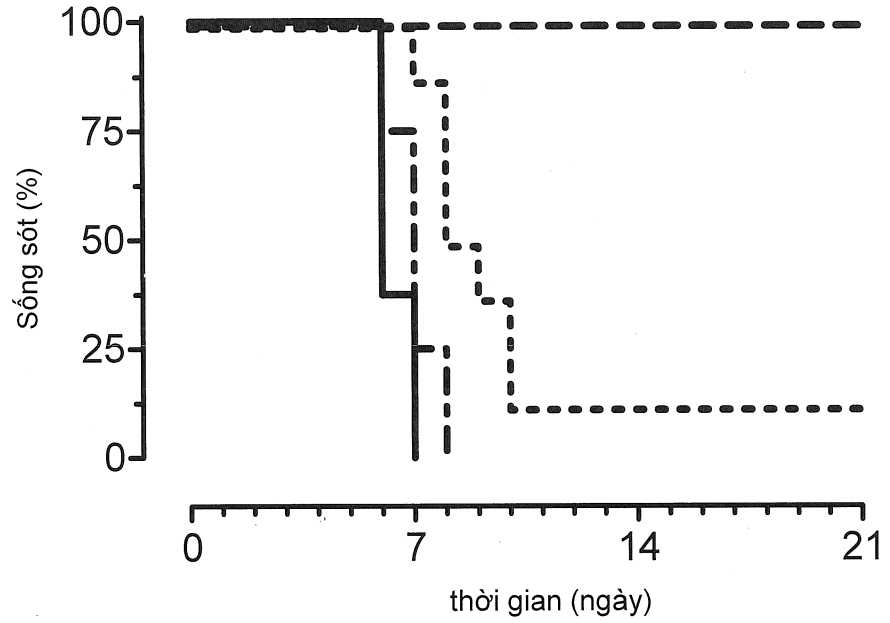
Hình 10c

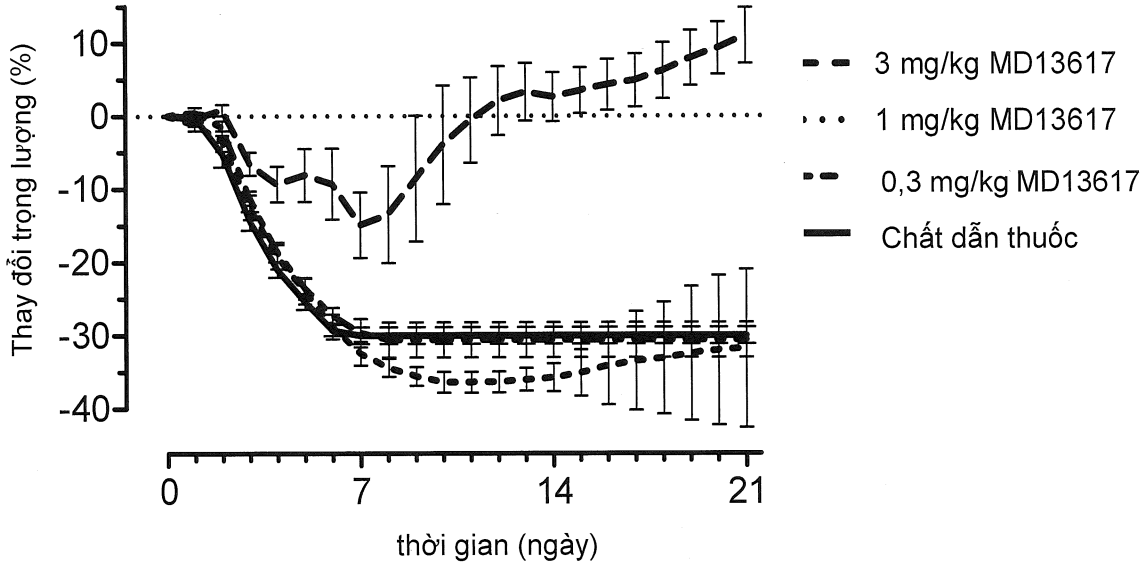

100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,2 mg/kg MD13617
0,05 mg/kg MD13617
0,01 mg/kg MD13617
Chất dẫn thuốc

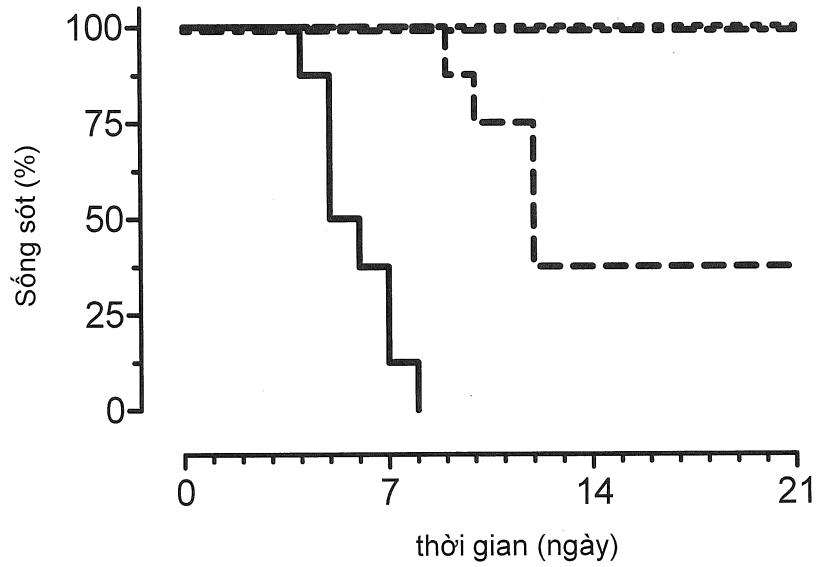
Hình 11a

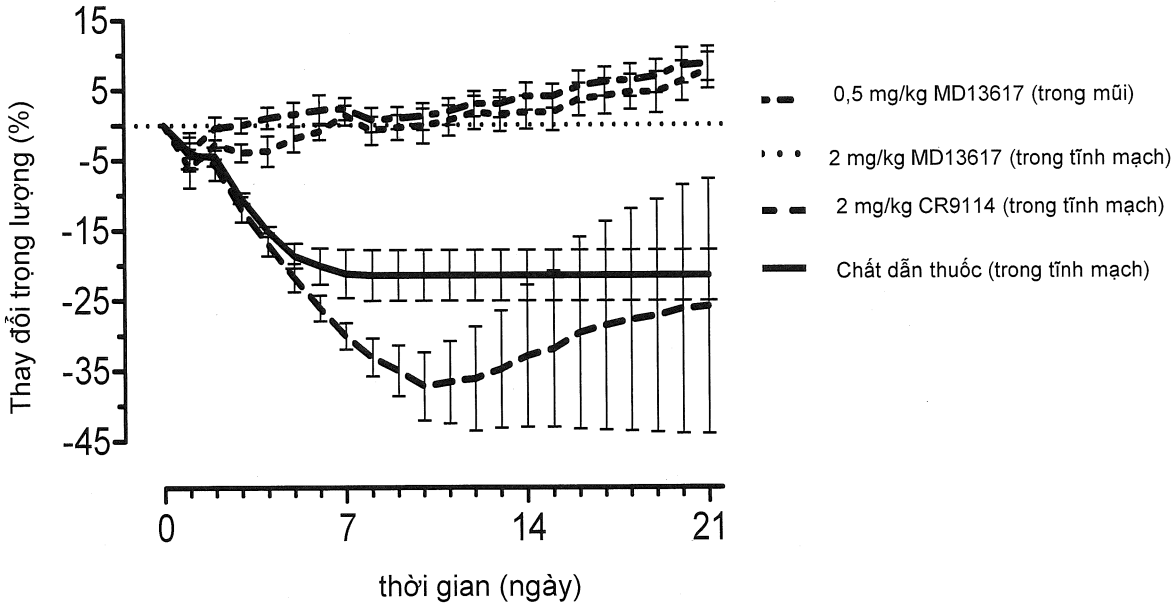
15/32



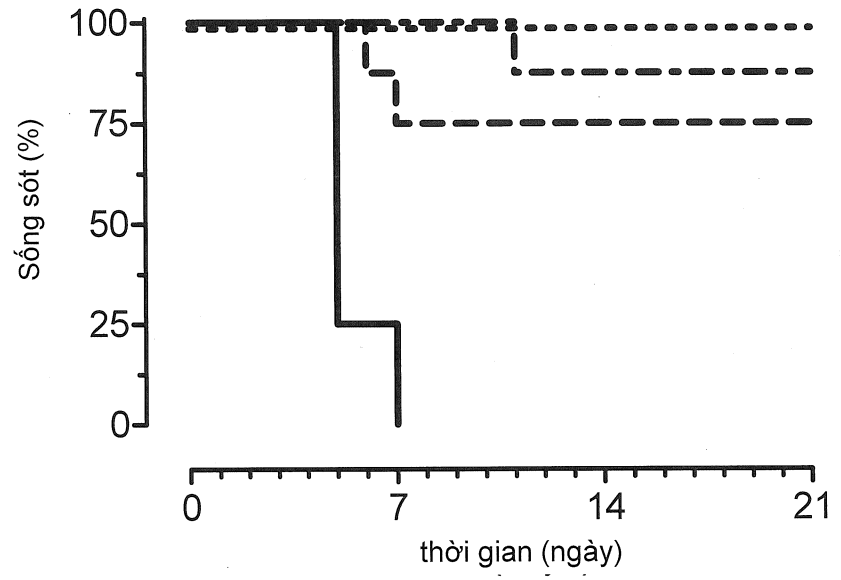


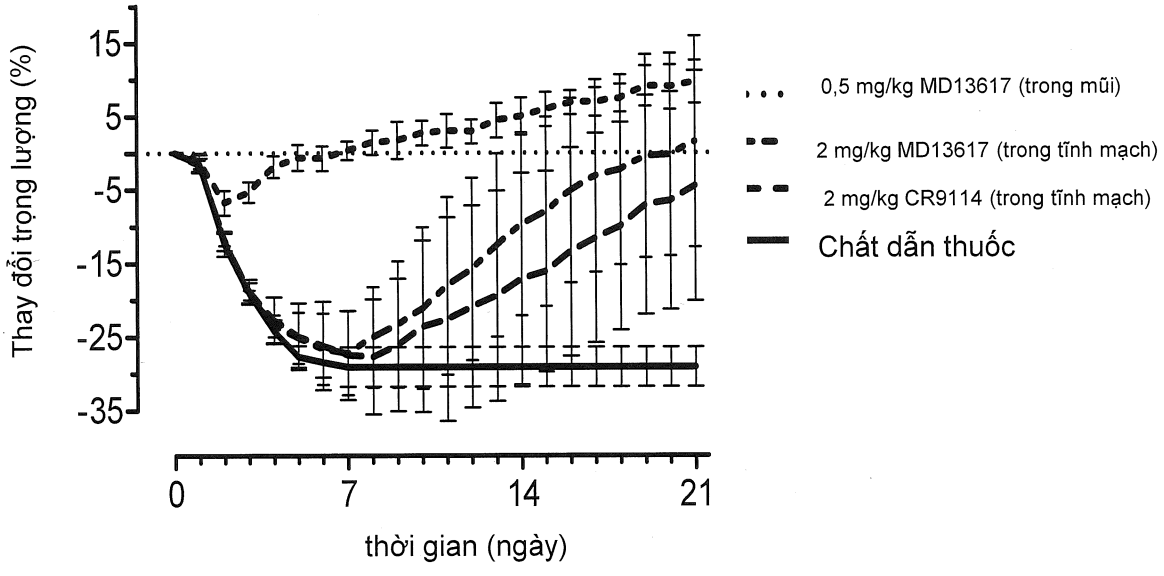
Hình 11b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

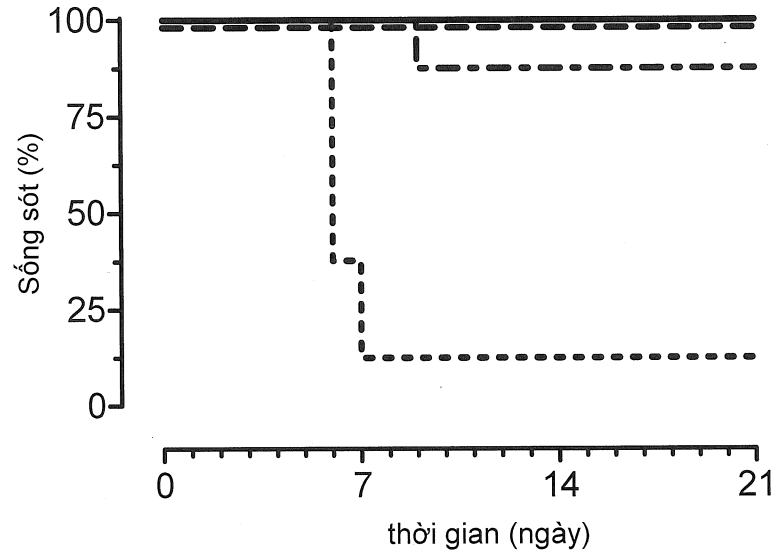

15
5
-5
-15
-25
-35
-45
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD13617 (trong mũi)
2 mg/kg MD13617 (trong tĩnh mạch)
2 mg/kg CR9114 (trong tĩnh mạch)
Chất dẫn thuốc (trong tĩnh mạch)

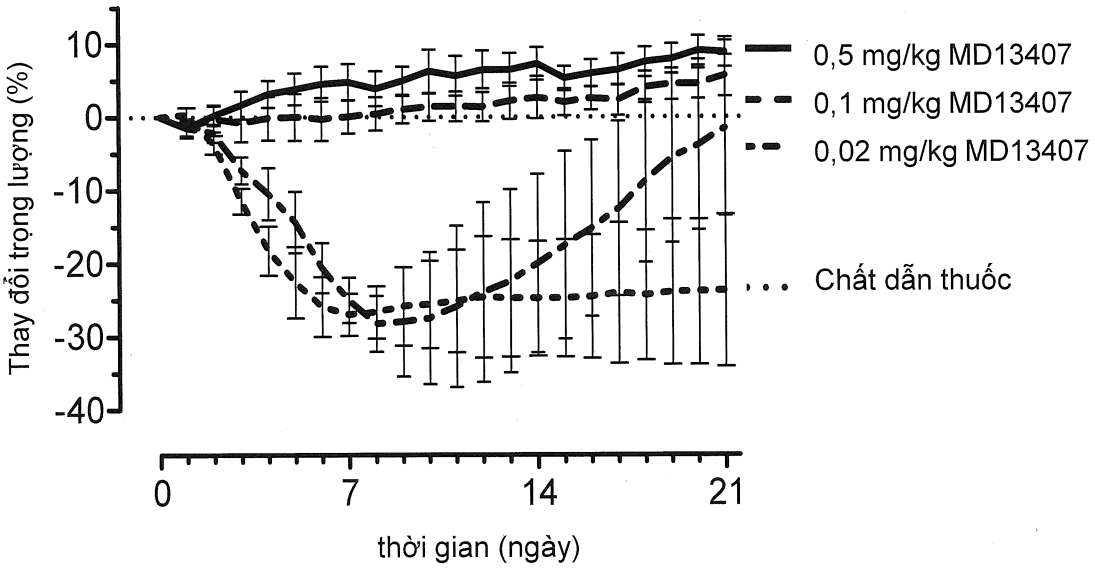
Hình 12a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

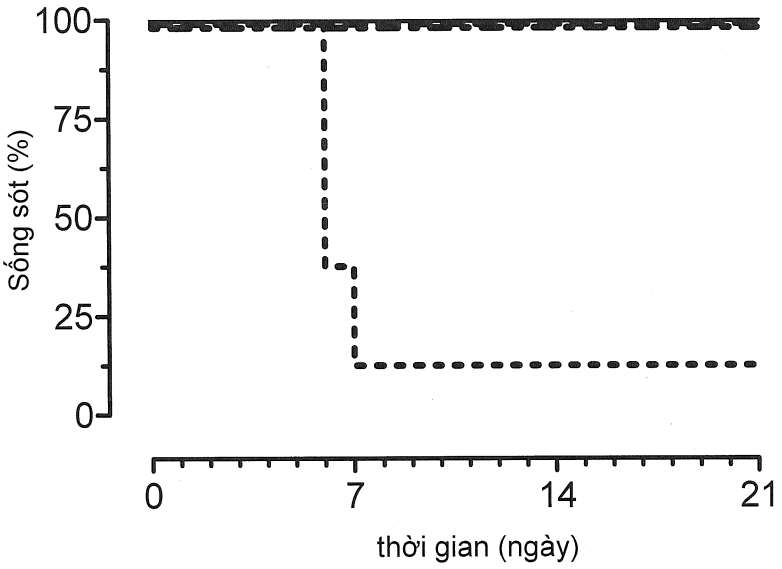

15
5
-5
-15
-25
-35
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD13617 (trong mũi)
2 mg/kg MD13617 (trong tĩnh mạch)
2 mg/kg CR9114 (trong tĩnh mạch)
Chất dẫn thuốc

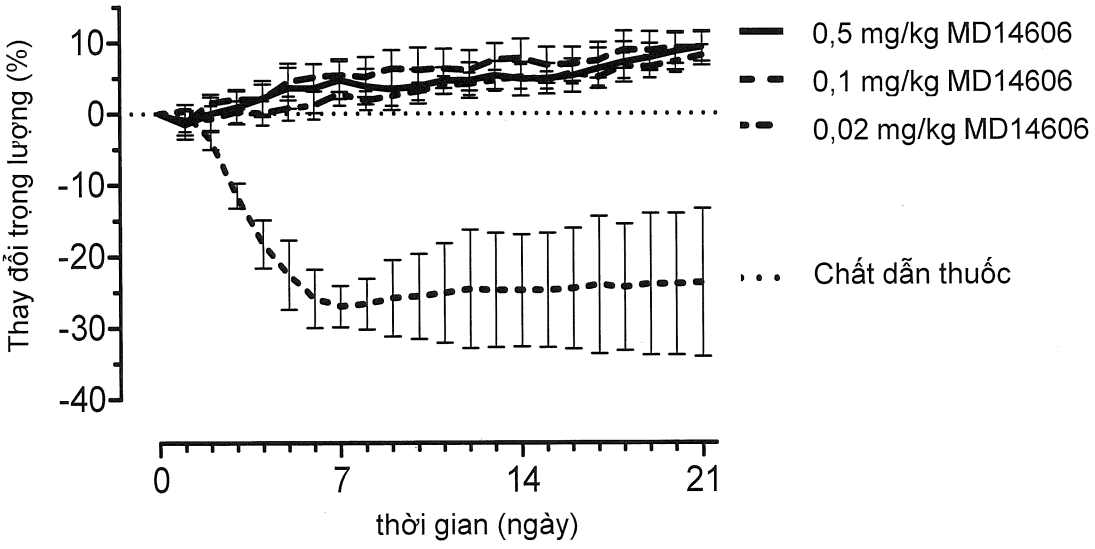
Hình 12b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

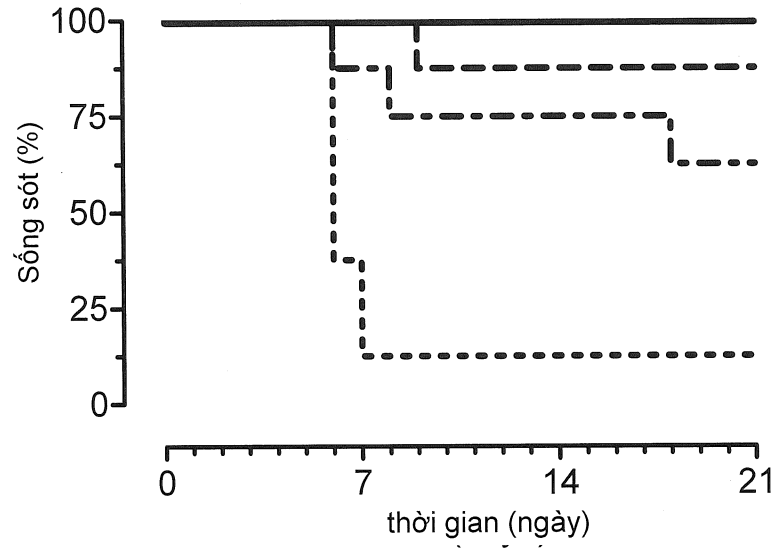

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD13407
0,1 mg/kg MD13407
0,02 mg/kg MD13407
Chất dẫn thuốc

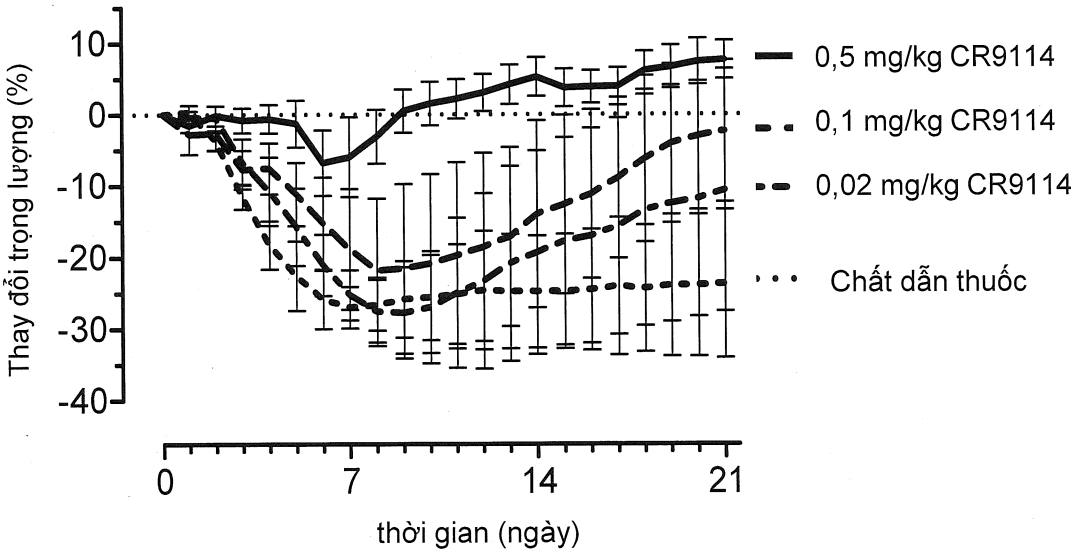
Hình 13a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

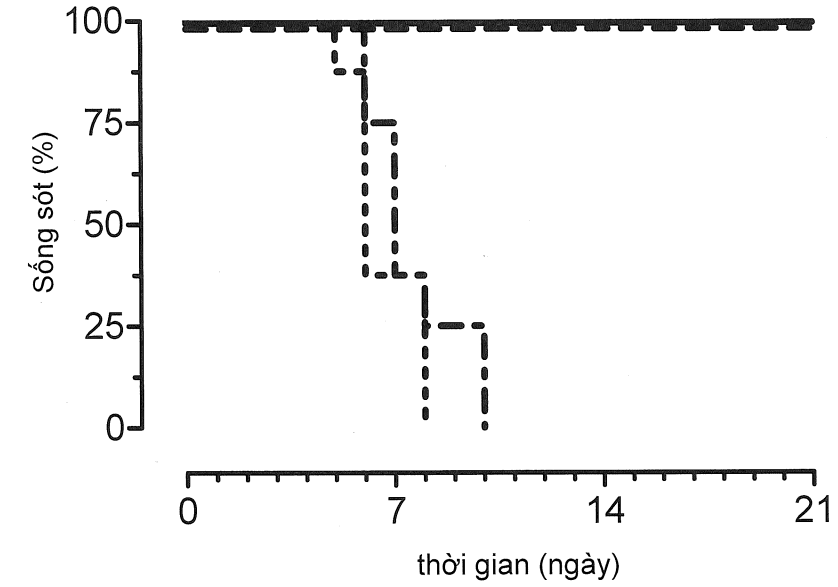

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD14606
0,1 mg/kg MD14606
0,02 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc

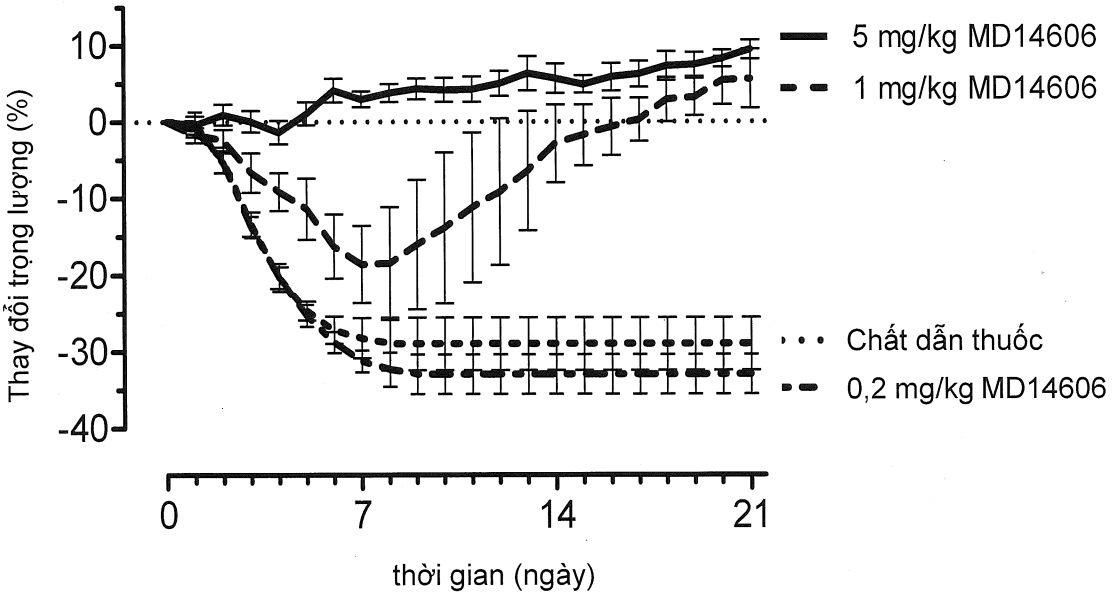
Hình 13b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

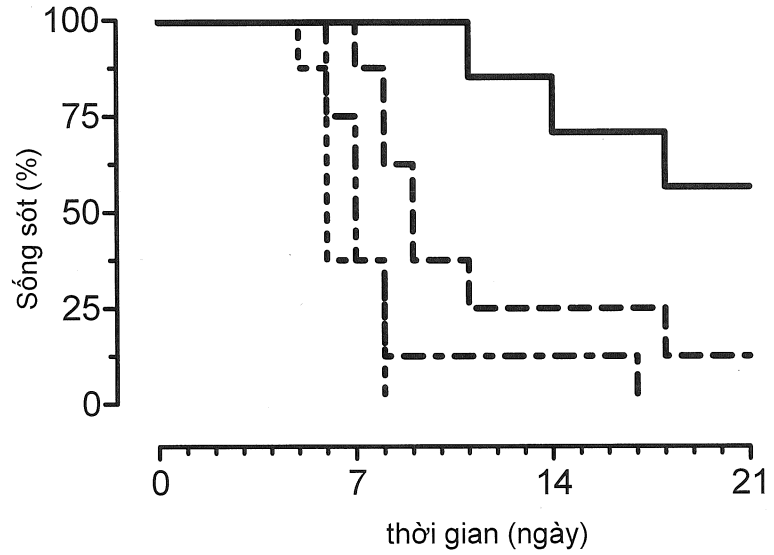

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg CR9114
0,1 mg/kg CR9114
0,02 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc

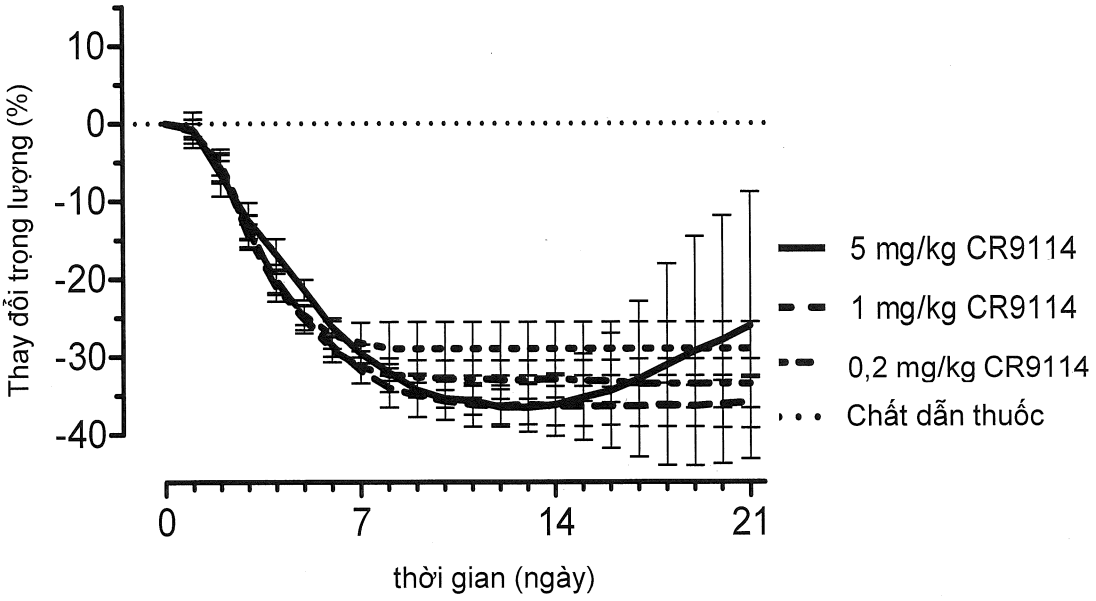
Hình 13c


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

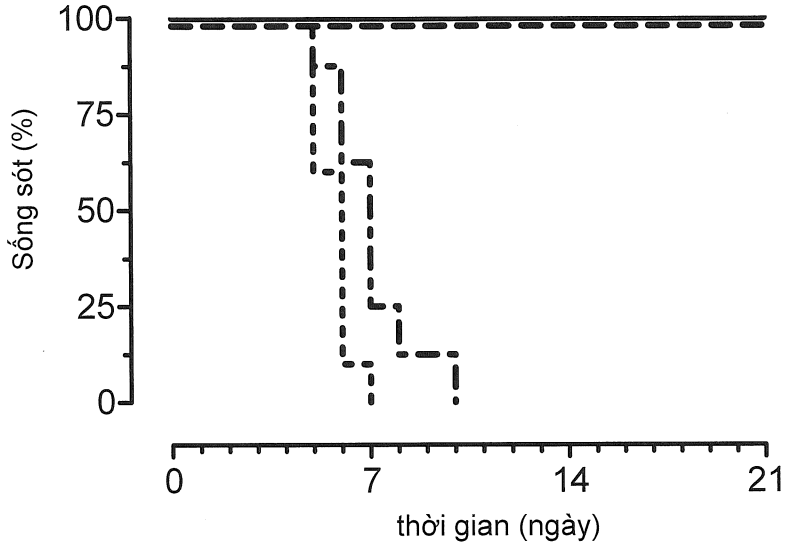

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg MD14606
1 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc
0,2 mg/kg MD14606

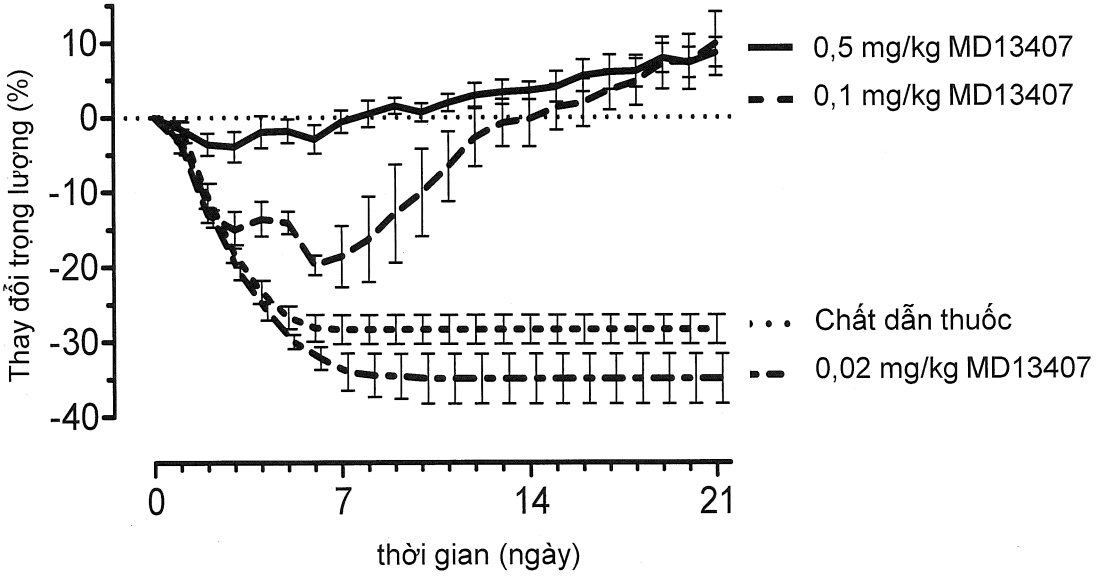
Hình 14a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

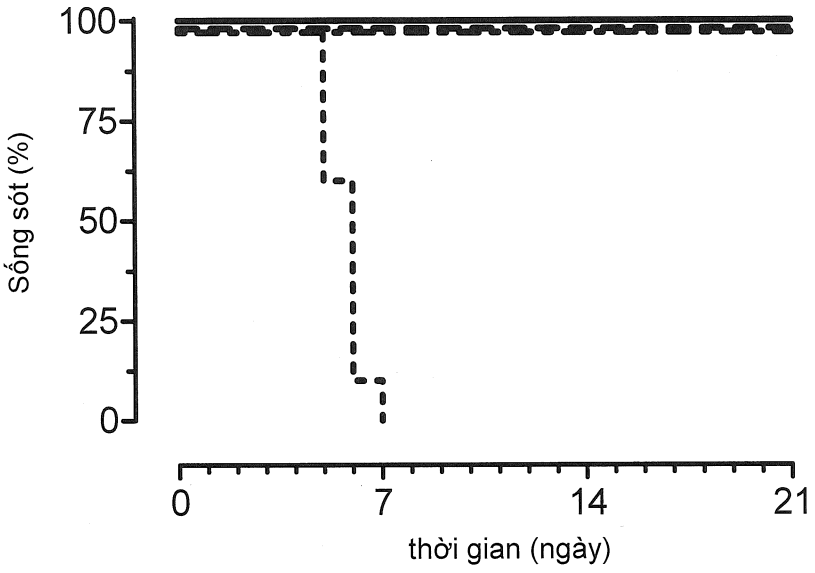

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg CR9114
1 mg/kg CR9114
0,2 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc

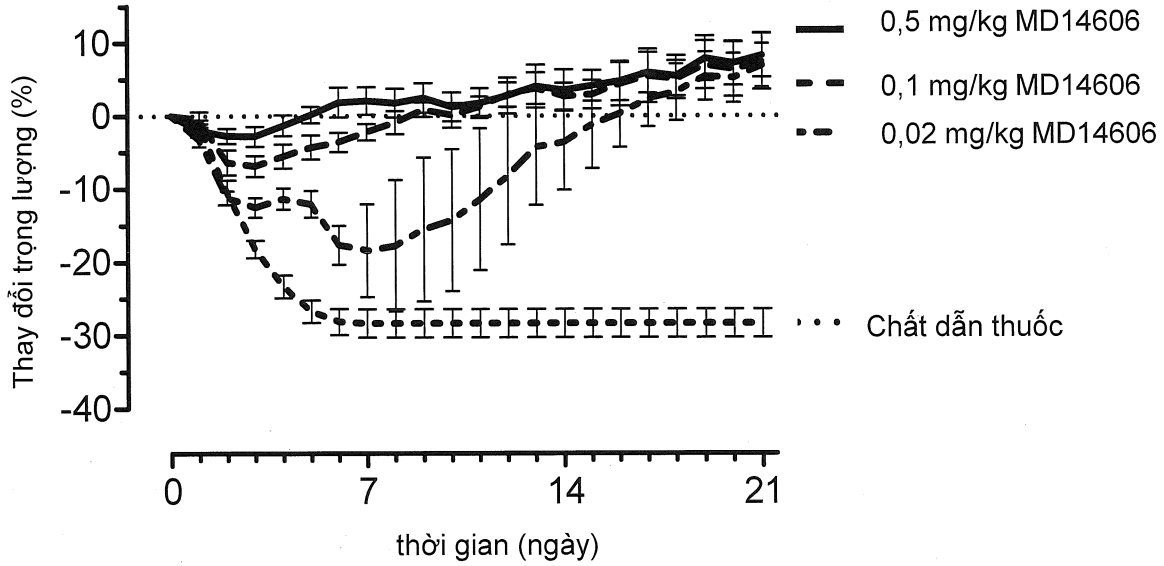
Hình 14b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

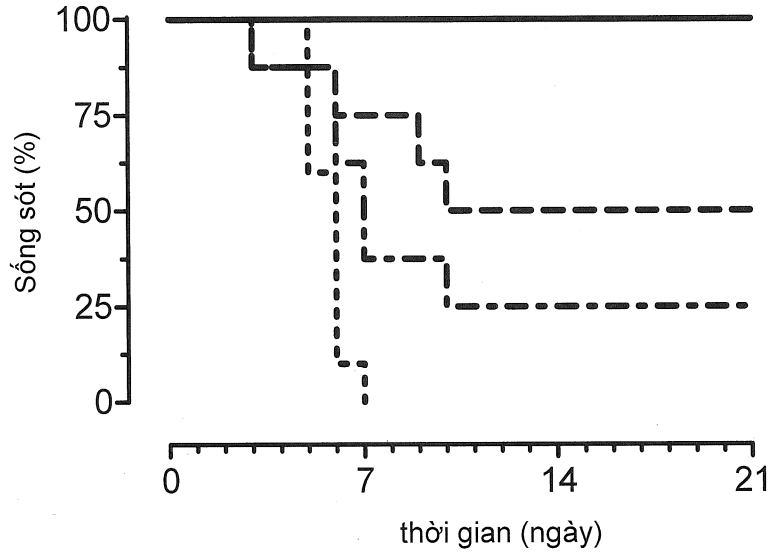

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD13407
0,1 mg/kg MD13407
Chất dẫn thuốc
0,02 mg/kg MD13407

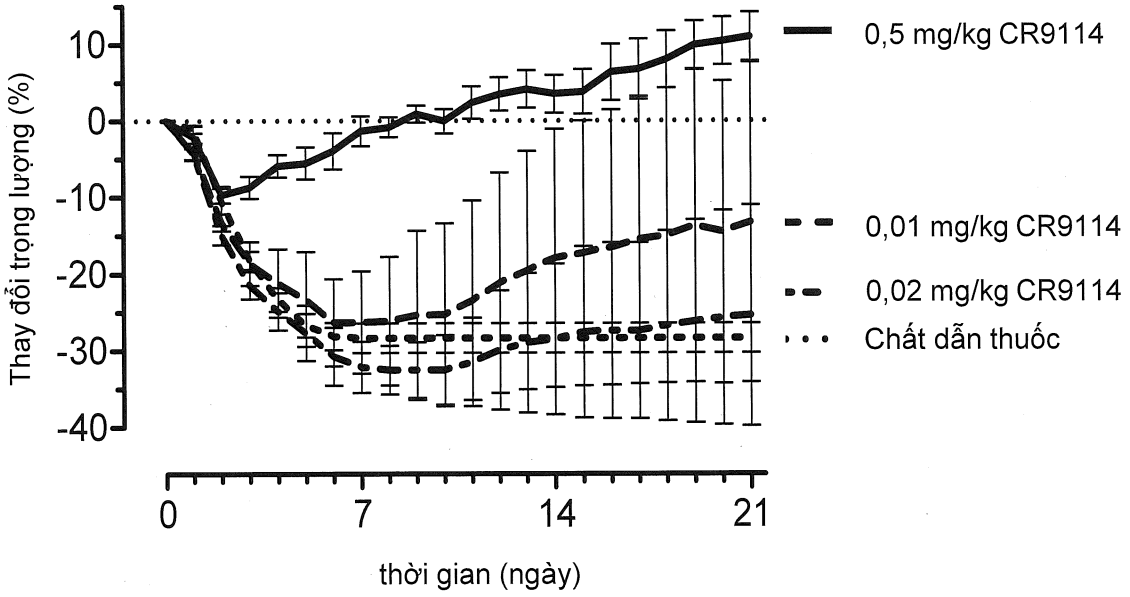
Hình 15a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

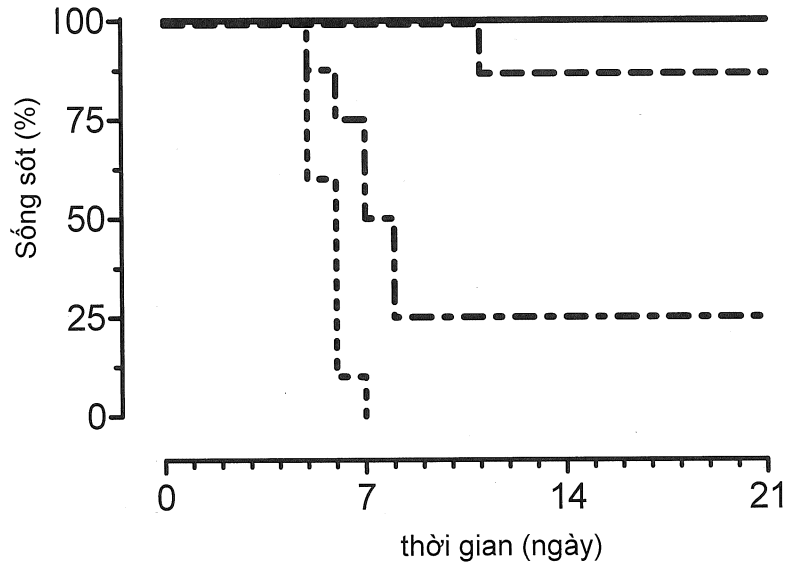

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg MD14606
0,1 mg/kg MD14606
0,02 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc

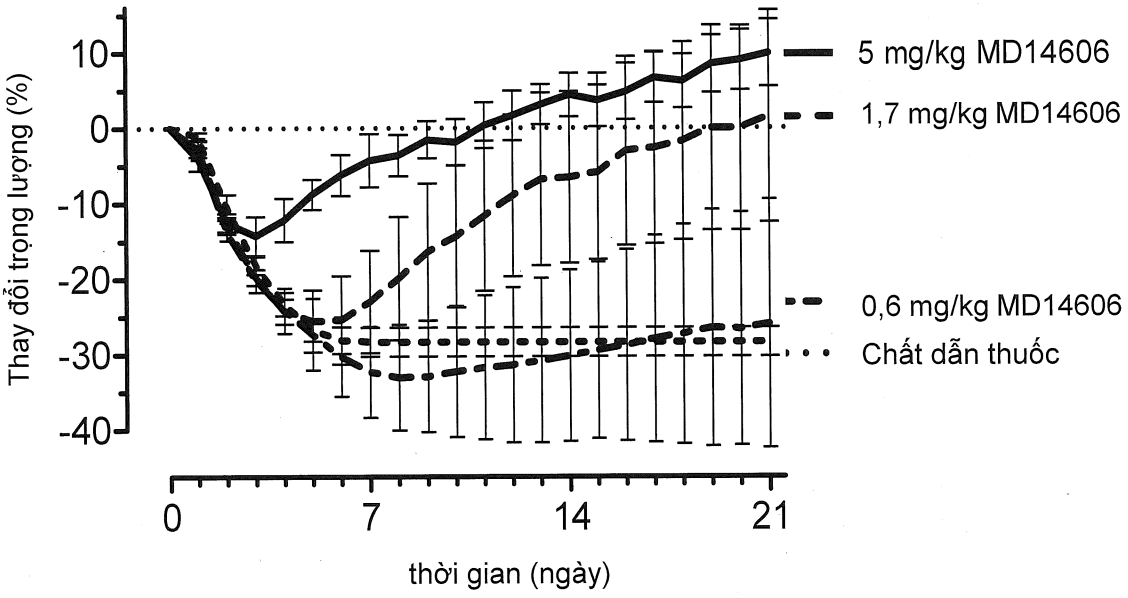
Hình 15b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

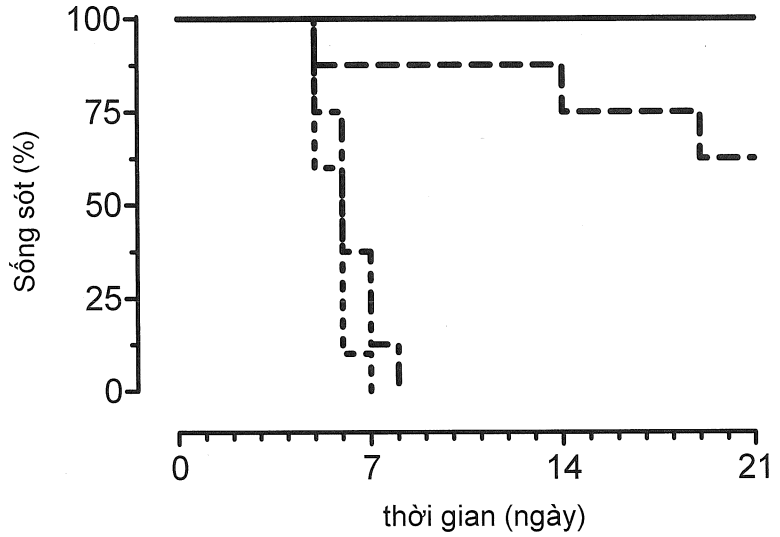

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,5 mg/kg CR9114
0,01 mg/kg CR9114
0,02 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc

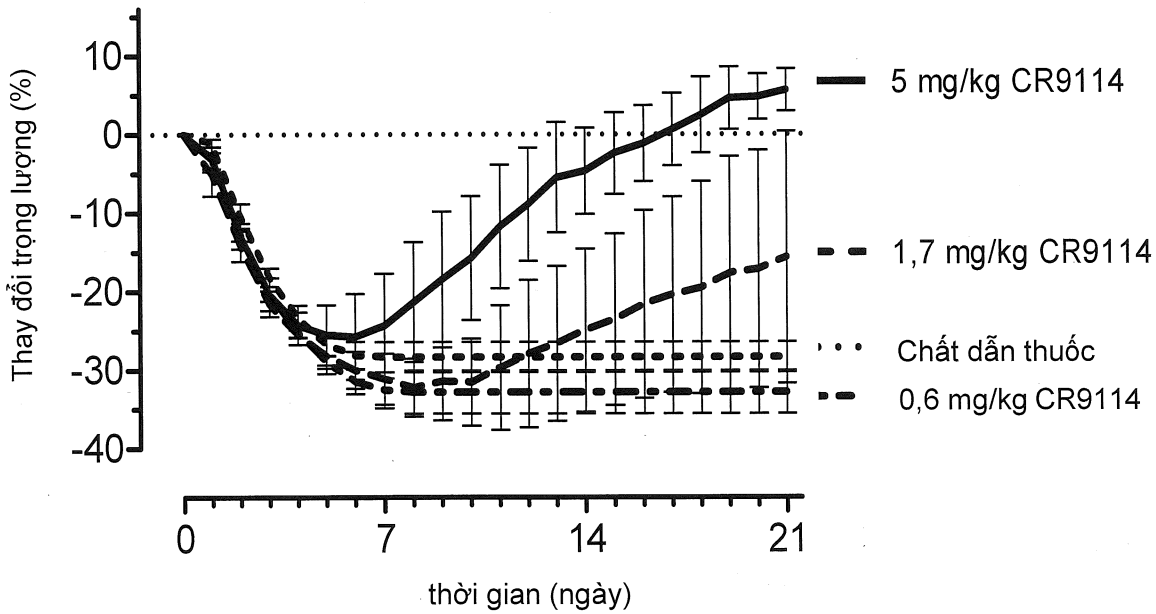
Hình 15c


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

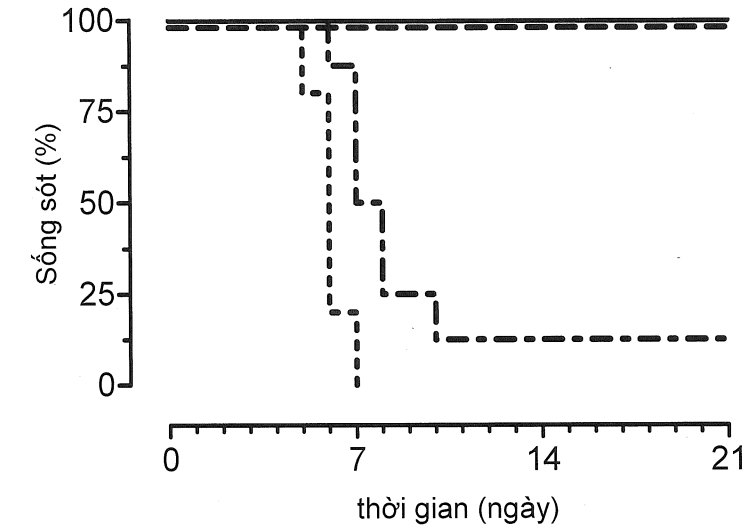

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg MD14606
1,7 mg/kg MD14606
0,6 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc

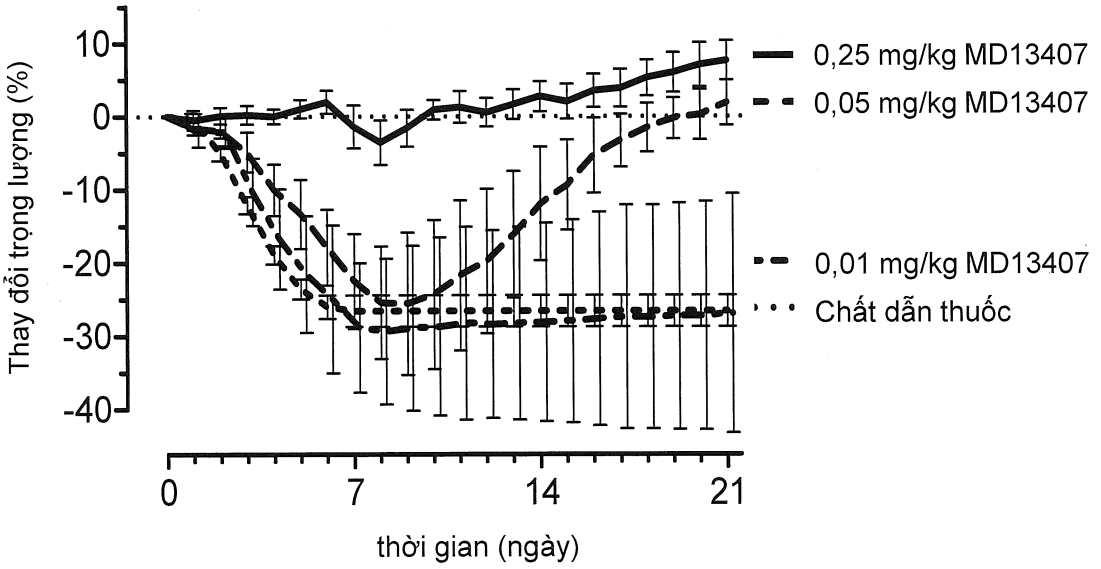
Hình 16a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

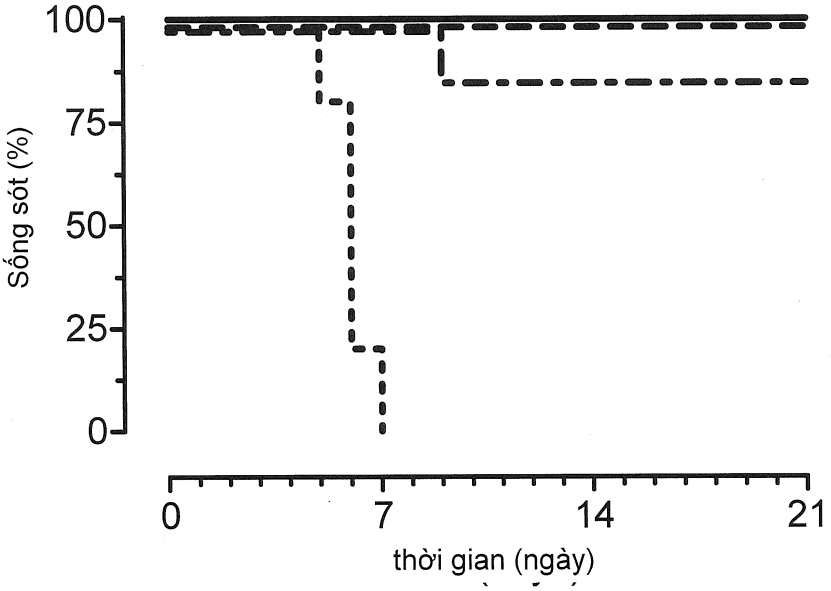

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg CR9114
1,7 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc
0,6 mg/kg CR9114

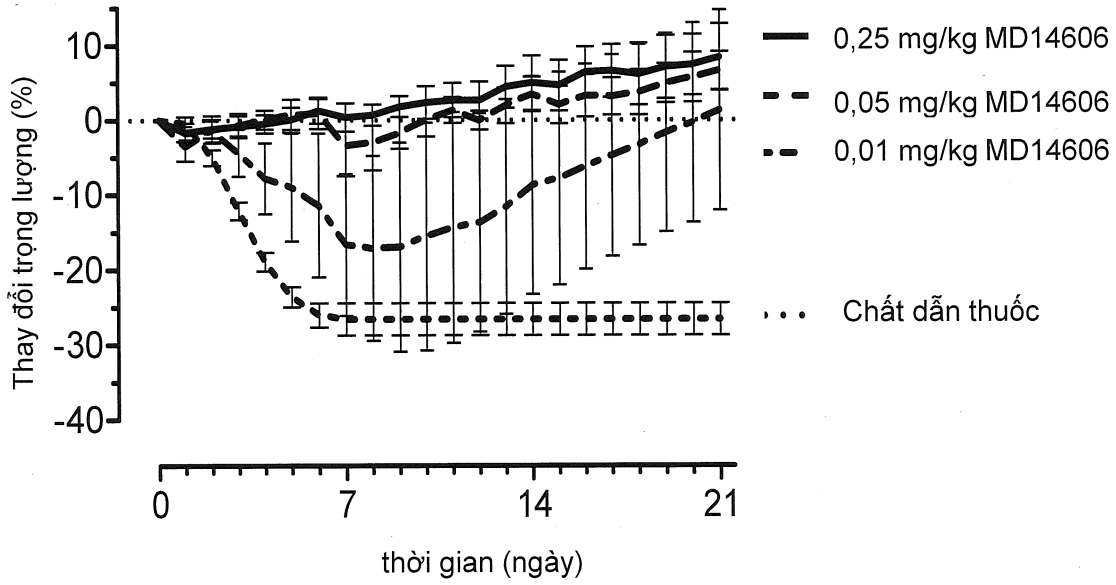
Hình 16b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

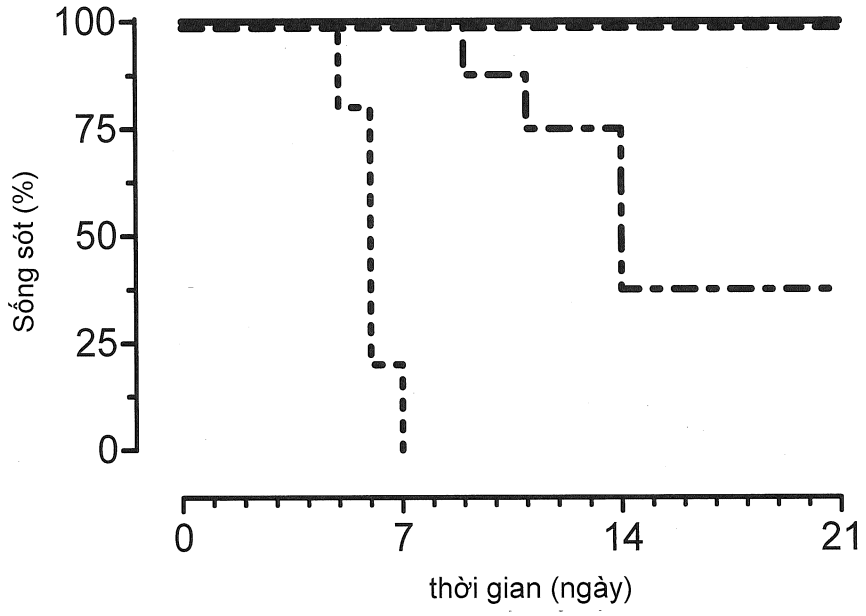

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,25 mg/kg MD13407
0,05 mg/kg MD13407
0,01 mg/kg MD13407
Chất dẫn thuốc

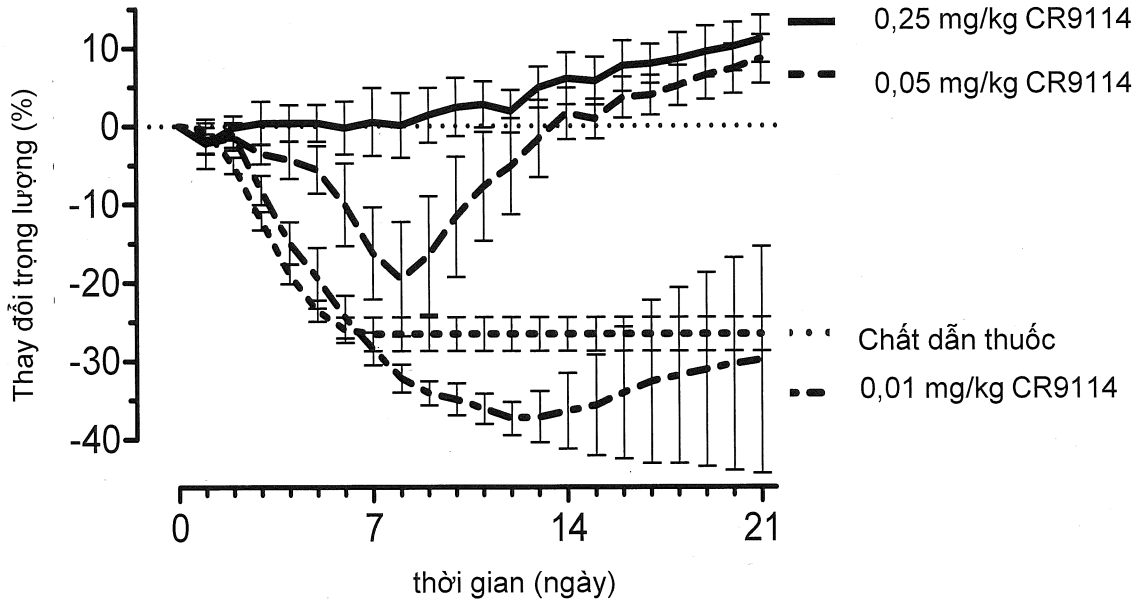
Hình 17a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

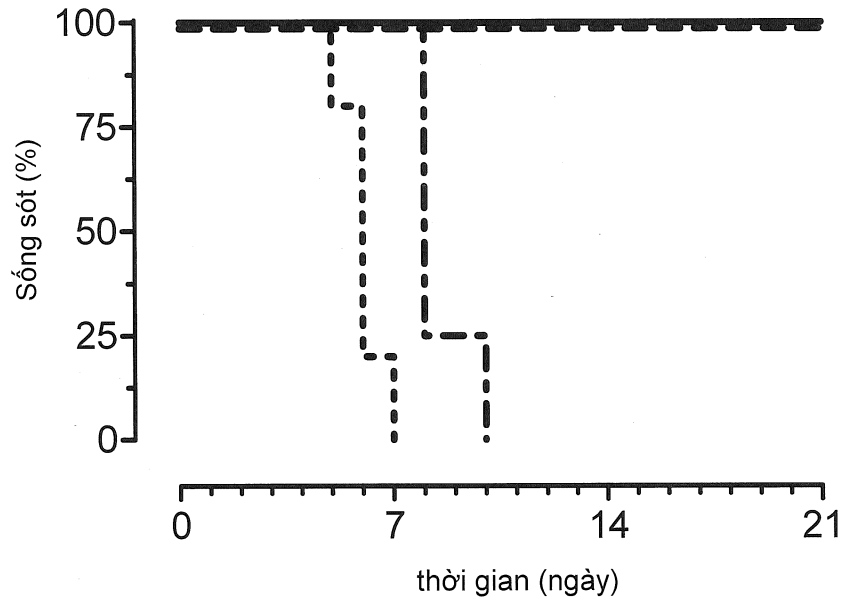

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,25 mg/kg MD14606
0,05 mg/kg MD14606
0,01 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc

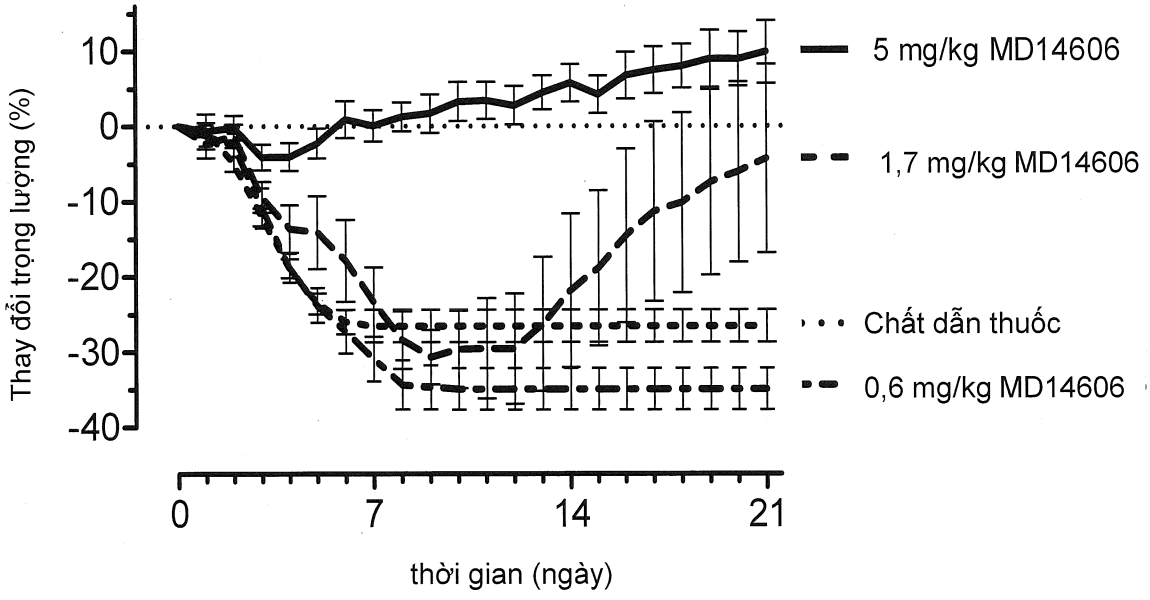
Hình 17b


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

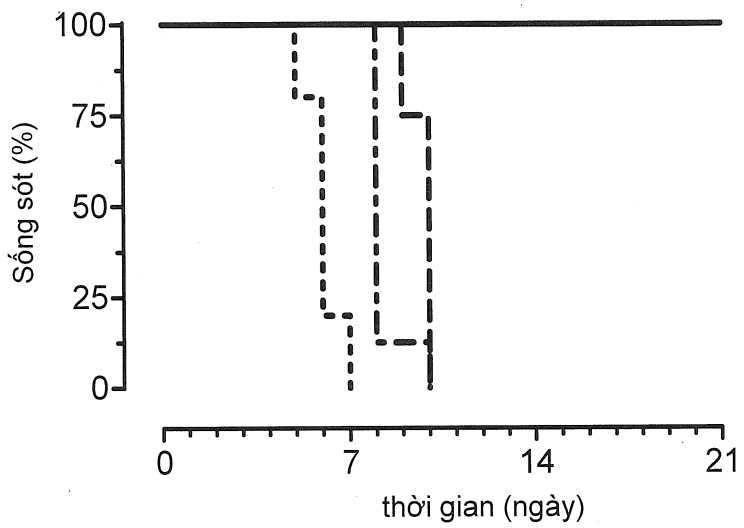

10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
0,25 mg/kg CR9114
0,05 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc
0,01 mg/kg CR9114

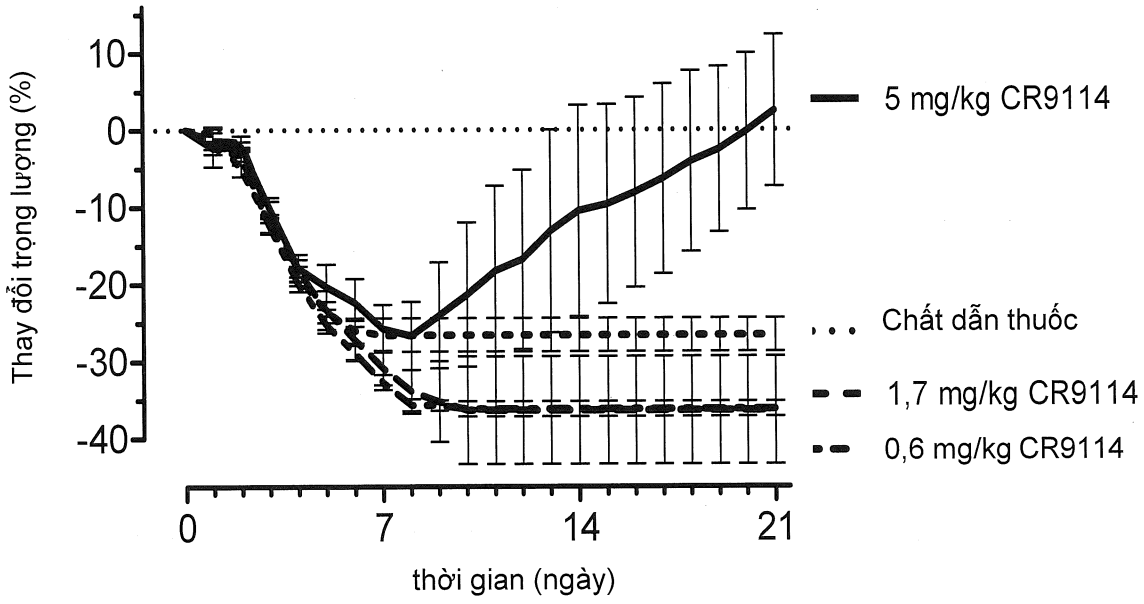
Hình 17c


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg MD14606
1,7 mg/kg MD14606
Chất dẫn thuốc
0,6 mg/kg MD14606

Hình 18a


100
75
50
25
0
Sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


10
0
-10
-20
-30
-40
Thay đổi trọng lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
5 mg/kg CR9114
Chất dẫn thuốc
1,7 mg/kg CR9114
0,6 mg/kg CR9114

Hình 18b

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Crucell Holland B.V.

<120> Kháng thể đơn miền liên kết với ngưng kết tố hồng cầu của virut cúm và dược phẩm chứa kháng thể này

<130> 0250 WO 00 ORD

<140> PCT/EP2016/052556
<141> 2016-02-05

<150> EP15153957.4
<151> 2015-02-05

<160> 340

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1018

<400> 1

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gln Thr Tyr His Met Gly
20 25 30

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

Thr Trp Ser Gly Ala Val Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
50 55 60

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

Asn Ser Leu Val Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr
85 90 95

Arg Ser Met Ala Pro Ile Ile Gln Leu Ser Pro Gly Ser Tyr Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1071

<400> 2

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

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

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Gly Pro Glu Lys Gly Leu Lys Trp Val
35 40 45

Ser Ser Thr Asn Ala Ala Gly Thr Val Thr Tyr Tyr Ala Ala Asn Val
50 55 60

Arg Asp Arg Phe Thr Ala Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Lys Asp Gly Leu Ile Val Ala Ala Thr Leu Asp Asp Tyr Asp
100 105 110

Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 122

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1035

<400> 3

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

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

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

Ala Asp Ile Phe Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Val Ala Ala Ile His Trp Asp Gln Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 4
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1016

<400> 4

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Met Phe Phe Gly Ile Ala
20 25 30

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

Ala Asn Ile Thr Ser Asp Phe Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Asp Ser Leu Gly Thr Gly Trp Arg His Tyr Tyr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1072

<400> 5

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

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

Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Ser Gly Asp Lys Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Gly Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
85 90 95

Ala Arg Thr Leu Ala Val Val Thr Ile Pro Gly Gly Tyr Glu Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 6
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1074

<400> 6

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Asn Phe Asp Ala Ile Gly
20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Leu Arg Thr Met Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ala Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Asp Ile Ser Ile Tyr Gly Leu Thr Asn Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1076

<400> 7

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile Ala
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Asp Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Asp Ser Leu Ala Thr Gly Trp Arg Gln Tyr Ser Tyr Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1017

<400> 8

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ala
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

Asn Ala Leu Gly Thr Arg Ala Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met
65 70 75 80

Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Ala Ala Gly
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln Tyr Asp Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1025

<400> 9

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ala
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Gln Gly Arg
    50                  55                  60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Gln Met
65                  70                  75                  80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly
                85                  90                  95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln Tyr Asp Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 10
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1070

<400> 10

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45
```

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Met
50 55 60

Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Phe Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 11
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD2020

<400> 11

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Gly Gly Ala Phe Asn Arg Gln
20 25 30

Leu Val Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Val Thr Thr Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Asp Ser Phe Thr Val Ala Pro Tyr Tyr Pro Pro Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1069

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1046

<400> 13

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 14
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1048

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser Met Tyr
20 25 30

Ser Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Trp Tyr Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Met
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Asn Gly Pro Leu Arg Leu Ser Asn Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 15
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1049

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Leu Tyr
20 25 30

Ser Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Val Asp Ser Met
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Asn Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 16
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1027

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Met Lys Trp Pro Gly Ile Leu Arg Asp Ala Asn Ala Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1036

<400> 17

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1014

<400> 18

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ala
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Gln Met
65 70 75 80

Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln Tyr Asp Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> SD1047

<400> 19

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ala
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Gln Met
65 70 75 80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ala Gly
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Ala Ala Glu Ser Tyr Asp Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1038

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1045

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Tyr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ser Arg Leu Ala Gln Ile Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> SD1073

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ala Phe Ser Ile Ala
20 25 30

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

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Ala Lys Ser Val Val Ala Glu Thr Phe Gly Asp Leu Tyr Asn Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1034

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Phe Gly Ile Arg
20 25 30

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

Leu Val Ala Thr Ile Thr Arg Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

Tyr Leu Gln Met Met His Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Asn Gly Arg Trp Ala Leu Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1083

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 25
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1084

<400> 25

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1085

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 27
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1087

<400> 27

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD1086

<400> 28

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

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

Tyr Met Arg Trp Tyr Arg Gln Tyr Pro Gly Lys His Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ala Ala Asp Ser Arg Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Gly Asn Ala Ala Asn Thr Met Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Tyr Gly Leu Glu Ile Gly Ala His Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD2086

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Gln Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Thr Gly Ser Tyr Tyr Leu Gly Ser Thr
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30
<211> 264
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1213

<400> 30

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65                  70                  75                  80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
                85                  90                  95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
    130                 135                 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys
145                 150                 155                 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205
```

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu
210 215 220

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp
225 230 235 240

Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 31
<211> 284
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1209

<400> 31

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
165 170 175

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met
180 185 190

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His
195 200 205

Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly
210 215 220

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu
225 230 235 240

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
245 250 255

Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu
260 265 270

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
275 280

<210> 32
<211> 306
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1215

<400> 32

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65                  70                  75                  80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
                85                  90                  95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            180                 185                 190
```

```
Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        195                 200                 205

Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
    210                 215                 220

Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr
225                 230                 235                 240

Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
                245                 250                 255

Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
            260                 265                 270

Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala
        275                 280                 285

Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
    290                 295                 300

Ser Ser
305
```

<210> 33
<211> 265
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1214

<400> 33

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
    130                 135                 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
145                 150                 155                 160

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
        195                 200                 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn
    210                 215                 220

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 34
<211> 285
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1211

<400> 34

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
            180                 185                 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
        195                 200                 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        275                 280                 285
```

<210> 35
<211> 285
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1210

<400> 35

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                   10                  15
```

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
165 170 175

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile
180 185 190

Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu
195 200 205

Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
210 215 220

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
225 230 235 240

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys
245 250 255

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
260 265 270

Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
275 280 285

<210> 36
<211> 286
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1212

<400> 36

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp
            180                 185                 190

Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp
        195                 200                 205

Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
    210                 215                 220

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu
225                 230                 235                 240

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu
                245                 250                 255

Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met
            260                 265                 270

Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        275                 280                 285
```

<210> 37
<211> 307
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> MD1216

<400> 37

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
            180                 185                 190
```

Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
195 200 205

Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
210 215 220

Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
245 250 255

Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
260 265 270

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val
275 280 285

Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
290 295 300

Val Ser Ser
305

<210> 38
<211> 296
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1221

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr
180 185 190

Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro
195 200 205

Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp
210 215 220

Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
225 230 235 240

Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu
245 250 255

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu
260 265 270

Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln
275 280 285

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
290 295

<210> 39
<211> 283
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1222

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
180 185 190

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro
195 200 205

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr
210 215 220

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
225 230 235 240

Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp
245 250 255

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr
260 265 270

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
275 280

<210> 40
<211> 283
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1223

<400> 40

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg
180 185 190

Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser
195 200 205

Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile
210 215 220

Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu
225 230 235 240

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly
245 250 255

Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser
260 265 270

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
275 280

<210> 41
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1224

<400> 41

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

```
Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg
            180                 185                 190

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp
        195                 200                 205

Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
    210                 215                 220

Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro
                245                 250                 255

Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
            260                 265                 270
```

<210> 42
<211> 457
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1301

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
            180                 185                 190
```

```
Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
        195                 200                 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
        275                 280                 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305                 310                 315                 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                325                 330                 335

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
            340                 345                 350

Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr
        355                 360                 365

Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser
    370                 375                 380

Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
385                 390                 395                 400
```

Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro
405 410 415

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly
420 425 430

Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly
435 440 445

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
450 455

<210> 43
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD1302

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

```
Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
            180                 185                 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
        195                 200                 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
        275                 280                 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    290                 295                 300
```

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
340 345 350

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala
355 360 365

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly
370 375 380

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
385 390 395 400

Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu
405 410 415

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro
420 425 430

Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
435 440

<210> 44
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2301

<400> 44

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

```
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
225                 230                 235                 240
```

```
Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
                245                 250                 255

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met
    290                 295                 300

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His
305                 310                 315                 320

Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu
            340                 345                 350

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
        355                 360                 365

Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu
    370                 375                 380

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395
```

<210> 45
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2302

<400> 45

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly
145                 150                 155                 160

Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly
                165                 170                 175

Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205
```

```
Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys
225                 230                 235                 240

Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met
    290                 295                 300

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His
305                 310                 315                 320

Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu
            340                 345                 350

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
        355                 360                 365

Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu
    370                 375                 380

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395
```

<210> 46
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2303

<400> 46

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190
```

```
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395
```

<210> 47
<211> 397
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2304

<400> 47

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

```
Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
225                 230                 235                 240

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
                245                 250                 255

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile
    290                 295                 300

Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu
305                 310                 315                 320

Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
                325                 330                 335

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
            340                 345                 350

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys
        355                 360                 365
```

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
370 375 380

Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 48
<211> 397
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2305

<400> 48

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

```
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly
145                 150                 155                 160

Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly
                165                 170                 175

Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys
225                 230                 235                 240

Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile
    290                 295                 300

Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu
305                 310                 315                 320

Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
                325                 330                 335

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
            340                 345                 350
```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys
355 360 365

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
370 375 380

Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 49
<211> 397
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2306

<400> 49

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp
    290                 295                 300

Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser
305                 310                 315                 320
```

Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp
340 345 350

Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr
355 360 365

Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala
370 375 380

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 50
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2307

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr
        195                 200                 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn
    210                 215                 220

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly
225                 230                 235                 240

Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
                245                 250                 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
            260                 265                 270

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser Ala
    290                 295                 300
```

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
305 310 315 320

Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys Gly
325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln
340 345 350

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln
355 360 365

Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr Asp
370 375 380

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 51
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2308

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu
                165                 170                 175

Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu
        195                 200                 205

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp
225                 230                 235                 240

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
                245                 250                 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
            260                 265                 270
```

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser
275 280 285

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser Ala
290 295 300

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
305 310 315 320

Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys Gly
325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln
340 345 350

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln
355 360 365

Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr Asp
370 375 380

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 52
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2309

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

```
Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr
145                 150                 155                 160

Phe Gly Met Ser Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
                165                 170                 175

Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Asp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn
        195                 200                 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg
225                 230                 235                 240

Pro Gln Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
290 295 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305 310 315 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
340 345 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
355 360 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
370 375 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 53
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2310

<400> 53

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser Ala Met Gly Trp Phe
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly
            180                 185                 190

Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220
```

```
Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Arg Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
                245                 250                 255

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
        275                 280                 285

Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
    290                 295                 300

Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
305                 310                 315                 320

Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp
                325                 330                 335

Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr
            340                 345                 350

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
        355                 360                 365

Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp
    370                 375                 380

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395
```

<210> 54
<211> 396
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2311

<400> 54

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser
            20                  25                  30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr
145                 150                 155                 160

Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro
                165                 170                 175

Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp
            180                 185                 190

Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        195                 200                 205
```

```
Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu
    210                 215                 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu
225                 230                 235                 240

Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln
                245                 250                 255

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
        275                 280                 285

Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
    290                 295                 300

Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
305                 310                 315                 320

Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp
                325                 330                 335

Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr
            340                 345                 350

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
        355                 360                 365

Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp
    370                 375                 380

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385                 390                 395
```

<210> 55
<211> 396

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2312

<400> 55

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
165 170 175

```
Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg
            180                 185                 190

Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        195                 200                 205

Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu
    210                 215                 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu
225                 230                 235                 240

Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380
```

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 56
<211> 393
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2313

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr
145 150 155 160

```
Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
                165                 170                 175

Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr
            180                 185                 190

Pro Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln
225                 230                 235                 240

Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
        275                 280                 285

Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr
    290                 295                 300

Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser
305                 310                 315                 320

Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
                325                 330                 335

Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro
            340                 345                 350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly
        355                 360                 365
```

Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly
370 375 380

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 57
<211> 399
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2314

<400> 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro
            180                 185                 190

Asn Tyr Ser Asp Asp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn
        195                 200                 205

Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly
225                 230                 235                 240

Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
            260                 265                 270

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
        275                 280                 285

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
    290                 295                 300

Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
305                 310                 315                 320

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly
                325                 330                 335
```

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln
340 345 350

Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
355 360 365

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
370 375 380

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 58
<211> 395
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2317

<400> 58

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
        275                 280                 285

Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg
    290                 295                 300

Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser
305                 310                 315                 320
```

Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu
340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly
355 360 365

Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 59
<211> 395
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2320

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
50 55 60

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

```
Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile
145                 150                 155                 160

Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
                165                 170                 175

Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
        275                 280                 285
```

Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg
290 295 300

Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser
305 310 315 320

Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu
340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly
355 360 365

Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
385 390 395

<210> 60
<211> 392
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2322

<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

```
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270
```

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp
290 295 300

Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe
305 310 315 320

Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
340 345 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr
355 360 365

Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys
370 375 380

Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
385 390

<210> 61
<211> 624
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2401

<400> 61

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

```
Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
            180                 185                 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
        195                 200                 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
        275                 280                 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305                 310                 315                 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                325                 330                 335

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
            340                 345                 350

Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr
        355                 360                 365

Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser
    370                 375                 380

Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
385                 390                 395                 400

Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro
                405                 410                 415

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly
            420                 425                 430

Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly
        435                 440                 445
```

```
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala
        515                 520                 525

Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu
    530                 535                 540

Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg
545                 550                 555                 560

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
                565                 570                 575

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
            580                 585                 590

Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser
        595                 600                 605

Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620
```

<210> 62
<211> 611
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2402

<400> 62

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
180 185 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
195 200 205

```
His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
        275                 280                 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305                 310                 315                 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                325                 330                 335

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
            340                 345                 350

Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr
        355                 360                 365

Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser
    370                 375                 380

Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
385                 390                 395                 400

Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro
                405                 410                 415
```

```
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly
            420                 425                 430

Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly
        435                 440                 445

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
                485                 490                 495

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp
        515                 520                 525

Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
    530                 535                 540

Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
545                 550                 555                 560

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln
                565                 570                 575

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
            580                 585                 590

Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
        595                 600                 605

Val Ser Ser
    610
```

<210> 63
<211> 611
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2403

<400> 63

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
180 185 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
195 200 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
210 215 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225 230 235 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
245 250 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
260 265 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
275 280 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
340 345 350

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala
355 360 365

```
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly
    370                 375                 380

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
385                 390                 395                 400

Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu
                405                 410                 415

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro
            420                 425                 430

Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    450                 455                 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
465                 470                 475                 480

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                485                 490                 495

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu
            500                 505                 510

Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu
        515                 520                 525

Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp
    530                 535                 540

Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr
545                 550                 555                 560

Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                565                 570                 575
```

Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr
580 585 590

Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
595 600 605

Val Ser Ser
610

<210> 64
<211> 598
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2404

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
            180                 185                 190

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
        195                 200                 205

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    210                 215                 220

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
            260                 265                 270

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn
        275                 280                 285

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305                 310                 315                 320

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                325                 330                 335
```

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
340 345 350

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala
355 360 365

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly
370 375 380

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
385 390 395 400

Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu
405 410 415

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro
420 425 430

Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
465 470 475 480

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
485 490 495

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
500 505 510

Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
515 520 525

Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
530 535 540

Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu
545 550 555 560

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
565 570 575

Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr
580 585 590

Gln Val Thr Val Ser Ser
595

<210> 65
<211> 599
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2405

<400> 65

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp
180 185 190

Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp
195 200 205

Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
210 215 220

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu
225 230 235 240

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu
245 250 255

Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met
260 265 270

Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ile
275 280 285

Asn Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
325 330 335

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
340 345 350

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
355 360 365

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
370 375 380

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
385 390 395 400

Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser
405 410 415

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
420 425 430

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
450 455 460

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
465 470 475 480

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
485 490 495

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
500 505 510

Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
515 520 525

Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp
530 535 540

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr
545 550 555 560

Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
565 570 575

Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly
580 585 590

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
595

<210> 66
<211> 526
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2406

<400> 66

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

```
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
        275                 280                 285
```

```
Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp
    290                 295                 300

Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe
305                 310                 315                 320

Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr
        355                 360                 365

Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys
    370                 375                 380

Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                405                 410                 415

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp
            420                 425                 430

Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp
        435                 440                 445

Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
    450                 455                 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu
465                 470                 475                 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu
                485                 490                 495
```

Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met
500 505 510

Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

<210> 67
<211> 522
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2407

<400> 67

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
290 295 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305 310 315 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
325 330 335

```
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
465                 470                 475                 480

Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
                485                 490                 495

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        515                 520
```

<210> 68
<211> 523
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3401

<400> 68

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
180 185 190

```
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp
    290                 295                 300

Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser
305                 310                 315                 320

Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp
            340                 345                 350

Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr
        355                 360                 365

Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala
    370                 375                 380

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
                405                 410                 415

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
            420                 425                 430

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro
        435                 440                 445

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr
    450                 455                 460

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
465                 470                 475                 480

Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp
                485                 490                 495

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr
            500                 505                 510

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        515                 520
```

<210> 69
<211> 521
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3402

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
        275                 280                 285

Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg
    290                 295                 300

Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu
            340                 345                 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser
    370                 375                 380

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                405                 410                 415

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            420                 425                 430

Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr
450 455 460

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
465 470 475 480

Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly
500 505 510

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 70
<211> 523
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3403

<400> 70

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Gly Met Ser
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn Pro Asn Tyr Ala Asp Asp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Gly Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

```
Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala Tyr
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
                165                 170                 175

Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala
225                 230                 235                 240

Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp
    290                 295                 300
```

```
Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser
305                 310                 315                 320

Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp
            340                 345                 350

Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr
        355                 360                 365

Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala
    370                 375                 380

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
                405                 410                 415

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
            420                 425                 430

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro
        435                 440                 445

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr
    450                 455                 460

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
465                 470                 475                 480

Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp
                485                 490                 495

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr
            500                 505                 510
```

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 71
<211> 520
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3404

<400> 71

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

```
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Val Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr Ala Val Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Thr Cys Ile Ser Ser
305                 310                 315                 320

Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Val Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Gly
            340                 345                 350
```

```
Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg
        355                 360                 365

Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln Arg Tyr Ile Tyr Trp
    370                 375                 380

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385                 390                 395                 400

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
                405                 410                 415

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
            420                 425                 430

Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala
    450                 455                 460

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp
465                 470                 475                 480

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val
                485                 490                 495

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln
            500                 505                 510

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        515                 520
```

<210> 72
<211> 519
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3405

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Thr Ser Gly Gln Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Trp
305 310 315 320

Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Glu Ser Pro Glu Asn Leu Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
340 345 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gly Ala
355 360 365

Tyr Tyr Thr Gly Ser Tyr Tyr Leu Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly
370 375 380

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
405 410 415

```
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
            420                 425                 430

Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
        435                 440                 445

Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp
    450                 455                 460

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr
465                 470                 475                 480

Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                485                 490                 495

Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly
            500                 505                 510

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        515
```

<210> 73
<211> 656
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2501

<400> 73

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45
```

```
Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255
```

```
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg
        355                 360                 365

Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
                405                 410                 415

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn
            420                 425                 430

Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly
        435                 440                 445

Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser
    450                 455                 460
```

```
Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val
465                 470                 475                 480

Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                485                 490                 495

Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr
            500                 505                 510

Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
        515                 520                 525

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    530                 535                 540

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
545                 550                 555                 560

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp
                565                 570                 575

Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn
            580                 585                 590

Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
        595                 600                 605

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser
    610                 615                 620

Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly
625                 630                 635                 640

Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
                645                 650                 655
```

<210> 74
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2605

<400> 74

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
115 120 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
145 150 155 160

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
165 170 175

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
180 185 190

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
195 200 205

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
210 215 220

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
225 230 235 240

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
245 250 255

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
260 265 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
275 280 285

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
305 310 315 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
325 330 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
340 345 350

Gly Lys

<210> 75
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> MD2606

<400> 75

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
130 135 140

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
180 185 190

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        195                 200                 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    210                 215                 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
225                 230                 235                 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                245                 250                 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            260                 265                 270

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        275                 280                 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    290                 295                 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
305                 310                 315                 320

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
                325                 330                 335

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            340                 345                 350

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        355                 360
```

<210> 76
<211> 359
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2607

<400> 76

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

```
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    210                 215                 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                245                 250                 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            260                 265                 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        275                 280                 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    290                 295                 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
305                 310                 315                 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                325                 330                 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            340                 345                 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        355
```

<210> 77
<211> 369
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2608

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Asp Lys
    130                 135                 140

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                165                 170                 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            180                 185                 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        195                 200                 205
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    210                 215                 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
225                 230                 235                 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                245                 250                 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            260                 265                 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        275                 280                 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    290                 295                 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
305                 310                 315                 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                325                 330                 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            340                 345                 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        355                 360                 365

Lys
```

<210> 78
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2609

<400> 78

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
    130                 135                 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145                 150                 155                 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
                165                 170                 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
            180                 185                 190

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
        195                 200                 205
```

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
    210                 215                 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225                 230                 235                 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
                245                 250                 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
            260                 265                 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
        275                 280                 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
    290                 295                 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305                 310                 315                 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
                325                 330                 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            340                 345
```

<210> 79
<211> 356
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2610

<400> 79

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala
115 120 125

Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
260 265 270

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350

Ser Pro Gly Lys
355

<210> 80
<211> 526
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2601

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

```
Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu
            180                 185                 190

Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu
        195                 200                 205

Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp
    210                 215                 220

Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
```

```
Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                245                 250                 255

Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr
            260                 265                 270

Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
        275                 280                 285

Val Ser Ser Leu Ile Asn Leu Glu Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr
    290                 295                 300

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
305                 310                 315                 320

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                325                 330                 335

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            340                 345                 350

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        355                 360                 365

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    370                 375                 380

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
385                 390                 395                 400

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                405                 410                 415

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            420                 425                 430

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        435                 440                 445
```

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
485 490 495

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
500 505 510

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
515 520 525

<210> 81
<211> 513
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2602

<400> 81

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
180 185 190

Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
210 215 220

Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu
225 230 235 240

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
245 250 255

Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr
260 265 270

Gln Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn Leu Glu Ala Ala Ala Asp Lys
275 280 285

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
290 295 300

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
305 310 315 320

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
325 330 335

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
340 345 350

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
355 360 365

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
370 375 380

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
385 390 395 400

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
405 410 415

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
420 425 430

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
435 440 445

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
450 455 460

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
485 490 495

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500 505 510

Lys

<210> 82
<211> 526
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2603

<400> 82

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
                165                 170                 175

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser
            180                 185                 190

Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
        195                 200                 205

Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr
    210                 215                 220

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
225                 230                 235                 240

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
                245                 250                 255

Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly
            260                 265                 270

Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr
        275                 280                 285

Val Ser Ser Leu Ile Asn Leu Glu Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr
    290                 295                 300

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
305                 310                 315                 320

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                325                 330                 335

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            340                 345                 350
```

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
355 360 365

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
370 375 380

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
385 390 395 400

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
405 410 415

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
420 425 430

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
435 440 445

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
485 490 495

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
500 505 510

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
515 520 525

<210> 83
<211> 513
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> MD2604

<400> 83

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
165 170 175

Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg
180 185 190

```
Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp
        195                 200                 205

Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
    210                 215                 220

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp
                245                 250                 255

Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala
            260                 265                 270

Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ile Asn Leu Glu Ala Ala Ala Asp Lys
        275                 280                 285

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
    290                 295                 300

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
305                 310                 315                 320

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
                325                 330                 335

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            340                 345                 350

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        355                 360                 365

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    370                 375                 380

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
385                 390                 395                 400
```

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
405 410 415

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
420 425 430

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
435 440 445

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
450 455 460

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
485 490 495

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500 505 510

Lys

<210> 84
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2611

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

```
Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly
145                 150                 155                 160

Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly
                165                 170                 175

Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys
225                 230                 235                 240

Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255
```

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 85
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2612

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
225                 230                 235                 240

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
                245                 250                 255

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys
            260                 265                 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        275                 280                 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    290                 295                 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305                 310                 315                 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                325                 330                 335
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            340                 345                 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
        355                 360                 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    370                 375                 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385                 390                 395                 400

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
                405                 410                 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
            420                 425                 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
        435                 440                 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
    450                 455                 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465                 470                 475                 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 86
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2613

<400> 86

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

```
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met
145                 150                 155                 160

Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr
                165                 170                 175

Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
            180                 185                 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
        195                 200                 205

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser
    210                 215                 220
```

```
Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430
```

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475 480

<210> 87
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2614

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475                 480
```

<210> 88
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2615

<400> 88

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
        115                 120                 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
145                 150                 155                 160

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
                165                 170                 175

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
            180                 185                 190

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
        195                 200                 205

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
    210                 215                 220
```

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
225 230 235 240

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
245 250 255

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
260 265 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
275 280 285

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
305 310 315 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
325 330 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
340 345 350

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
355 360 365

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
370 375 380

Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp
385 390 395 400

Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser
405 410 415

Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe
420 425 430

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp
435 440 445

Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr
450 455 460

Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala
465 470 475 480

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
485 490

<210> 89
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2616

<400> 89

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    130                 135                 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145                 150                 155                 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                165                 170                 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            180                 185                 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        195                 200                 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    210                 215                 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                245                 250                 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            260                 265                 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        275                 280                 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    290                 295                 300
```

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
355 360 365

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
370 375 380

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile
385 390 395 400

Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu
405 410 415

Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
420 425 430

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
435 440 445

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys
450 455 460

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
465 470 475 480

Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
485 490

<210> 90
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2617

<400> 90

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
115 120 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
145 150 155 160

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
165 170 175

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
180 185 190

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
        195                 200                 205

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
    210                 215                 220

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
225                 230                 235                 240

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
            260                 265                 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
        275                 280                 285

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
305                 310                 315                 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
                325                 330                 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
            340                 345                 350

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        355                 360                 365

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
    370                 375                 380

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp
385                 390                 395                 400
```

Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn
405 410 415

Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
420 425 430

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser
435 440 445

Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly
450 455 460

Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
465 470 475 480

<210> 91
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2618

<400> 91

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

```
Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
    130                 135                 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145                 150                 155                 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
                165                 170                 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
            180                 185                 190

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
        195                 200                 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
    210                 215                 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225                 230                 235                 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
                245                 250                 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
            260                 265                 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
        275                 280                 285
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
    290                 295                 300

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305                 310                 315                 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
                325                 330                 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            340                 345                 350

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
        355                 360                 365

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile
    370                 375                 380

Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala
                405                 410                 415

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            420                 425                 430

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
        435                 440                 445

Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly
    450                 455                 460

Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
465                 470                 475                 480
```

<210> 92
<211> 513
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2626

<400> 92

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
        115                 120                 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
145                 150                 155                 160

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
                165                 170                 175

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
            180                 185                 190
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
        195                 200                 205

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
    210                 215                 220

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
225                 230                 235                 240

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
            260                 265                 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
        275                 280                 285

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
305                 310                 315                 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
                325                 330                 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
            340                 345                 350

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400
```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
405 410 415

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
420 425 430

Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met
435 440 445

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
485 490 495

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
500 505 510

Ser

<210> 93
<211> 626
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2619

<400> 93

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

```
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
225                 230                 235                 240
```

```
Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
                245                 250                 255

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met
    290                 295                 300

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His
305                 310                 315                 320

Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu
            340                 345                 350

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
        355                 360                 365

Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu
    370                 375                 380

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
385                 390                 395                 400

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                405                 410                 415

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            420                 425                 430

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        435                 440                 445
```

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
465 470 475 480

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
485 490 495

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
500 505 510

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
515 520 525

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
530 535 540

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
545 550 555 560

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
565 570 575

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
580 585 590

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
595 600 605

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
610 615 620

Gly Lys
625

<210> 94
<211> 626
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2620

<400> 94

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly
145                 150                 155                 160

Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly
                165                 170                 175

Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr
            180                 185                 190
```

```
Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys
225                 230                 235                 240

Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met
    290                 295                 300

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His
305                 310                 315                 320

Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu
            340                 345                 350

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala
        355                 360                 365

Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu
    370                 375                 380

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
385                 390                 395                 400
```

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
405 410 415

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
420 425 430

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
435 440 445

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
465 470 475 480

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
485 490 495

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
500 505 510

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
515 520 525

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
530 535 540

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
545 550 555 560

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
565 570 575

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
580 585 590

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
595 600 605

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
610 615 620

Gly Lys
625

<210> 95
<211> 626
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2621

<400> 95

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335
```

```
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp
385                 390                 395                 400

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                405                 410                 415

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            420                 425                 430

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        435                 440                 445

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    450                 455                 460

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
465                 470                 475                 480

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                485                 490                 495

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            500                 505                 510

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        515                 520                 525

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    530                 535                 540
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
545 550 555 560

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
565 570 575

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
580 585 590

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
595 600 605

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
610 615 620

Gly Lys
625

<210> 96
<211> 626
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2628

<400> 96

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

```
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            260                 265                 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        275                 280                 285
```

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    290                 295                 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
305                 310                 315                 320

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                325                 330                 335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            340                 345                 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        355                 360                 365

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    370                 375                 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
385                 390                 395                 400

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                405                 410                 415

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            420                 425                 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        435                 440                 445

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    450                 455                 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
```

```
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
            500                 505                 510

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn
        515                 520                 525

Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly
    530                 535                 540

Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser
545                 550                 555                 560

Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val
                565                 570                 575

Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
            580                 585                 590

Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr
        595                 600                 605

Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
    610                 615                 620

Ser Ser
625
```

<210> 97
<211> 626
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2629

<400> 97

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

```
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                245                 250                 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            260                 265                 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        275                 280                 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    290                 295                 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
305                 310                 315                 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                325                 330                 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            340                 345                 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
    370                 375                 380

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile
385                 390                 395                 400

Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu
                405                 410                 415

Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
            420                 425                 430
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
435 440 445

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys
450 455 460

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
465 470 475 480

Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
515 520 525

Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
530 535 540

Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr
545 550 555 560

Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
565 570 575

Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
580 585 590

Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala
595 600 605

Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
610 615 620

Ser Ser
625

<210> 98
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2641

<400> 98

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
165 170 175

```
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
```

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
485 490 495

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
500 505 510

Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp
515 520 525

Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe
530 535 540

Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
545 550 555 560

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
565 570 575

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr
580 585 590

Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys
595 600 605

Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
625 630 635 640

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala
645 650 655

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
660 665 670

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
675 680 685

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu
690 695 700

Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
705 710 715 720

Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr
725 730 735

Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
740 745

<210> 99
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2642

<400> 99

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205
```

```
Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415
```

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
                485                 490                 495

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
            500                 505                 510

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
        515                 520                 525

Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
    530                 535                 540

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly
545                 550                 555                 560

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln
                565                 570                 575

Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
            580                 585                 590

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
        595                 600                 605

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
    610                 615                 620
```

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
645 650 655

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
660 665 670

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
675 680 685

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
690 695 700

Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser
705 710 715 720

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
725 730 735

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
740 745

<210> 100
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3606

<400> 100

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

```
Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460
```

```
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
465                 470                 475                 480

Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
                485                 490                 495

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    530                 535                 540

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670
```

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
675 680 685

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
690 695 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705 710 715 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
725 730 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 101
<211> 752
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD3609

<400> 101

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

```
Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser
            340                 345                 350

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
465                 470                 475                 480

Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
                485                 490                 495
```

```
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr
        515                 520                 525

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    530                 535                 540

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
545                 550                 555                 560

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                565                 570                 575

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            580                 585                 590

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        595                 600                 605

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    610                 615                 620

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
625                 630                 635                 640

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                645                 650                 655

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            660                 665                 670

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        675                 680                 685

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    690                 695                 700
```

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
705 710 715 720

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
725 730 735

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745 750

<210> 102
<211> 883
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2631

<400> 102

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
                325                 330                 335
```

```
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg
        355                 360                 365

Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385                 390                 395                 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                405                 410                 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            420                 425                 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        435                 440                 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465                 470                 475                 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                485                 490                 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        515                 520                 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    530                 535                 540
```

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
625 630 635 640

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
645 650 655

Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
660 665 670

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala
675 680 685

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp
690 695 700

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val
705 710 715 720

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln
725 730 735

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
755 760 765

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu
770 775 780

Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu
785 790 795 800

Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp
805 810 815

Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr
820 825 830

Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
835 840 845

Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr
850 855 860

Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
865 870 875 880

Val Ser Ser

<210> 103
<211> 883
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2632

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
210 215 220

```
Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
            260                 265                 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu
        275                 280                 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly
305                 310                 315                 320

Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg
        355                 360                 365

Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385                 390                 395                 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                405                 410                 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            420                 425                 430
```

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        435                 440                 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465                 470                 475                 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                485                 490                 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        515                 520                 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    530                 535                 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                565                 570                 575

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            580                 585                 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        595                 600                 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
625                 630                 635                 640
```

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr
                645                 650                 655

Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu
            660                 665                 670

Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr
        675                 680                 685

Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu
    690                 695                 700

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
705                 710                 715                 720

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp
                725                 730                 735

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
            740                 745                 750

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
        755                 760                 765

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    770                 775                 780

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp
785                 790                 795                 800

Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                805                 810                 815

Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
            820                 825                 830

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln
        835                 840                 845
```

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
850 855 860

Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
865 870 875 880

Val Ser Ser

<210> 104
<211> 883
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2633

<400> 104

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

```
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
    290                 295                 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
305                 310                 315                 320

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
                325                 330                 335
```

```
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
            340                 345                 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
        355                 360                 365

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
    370                 375                 380

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385                 390                 395                 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                405                 410                 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            420                 425                 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        435                 440                 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465                 470                 475                 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                485                 490                 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        515                 520                 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    530                 535                 540
```

```
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                565                 570                 575

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            580                 585                 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        595                 600                 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
625                 630                 635                 640

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                645                 650                 655

Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            660                 665                 670

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala
        675                 680                 685

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp
    690                 695                 700

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val
705                 710                 715                 720

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln
                725                 730                 735

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            740                 745                 750
```

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
755 760 765

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu
770 775 780

Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu
785 790 795 800

Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp
805 810 815

Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr
820 825 830

Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
835 840 845

Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr
850 855 860

Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
865 870 875 880

Val Ser Ser

<210> 105
<211> 883
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2634

<400> 105

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

```
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65                  70                  75                  80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
                85                  90                  95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220
```

Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225 230 235 240

Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
305 310 315 320

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
355 360 365

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
370 375 380

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385 390 395 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
405 410 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
420 425 430

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        435                 440                 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465                 470                 475                 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                485                 490                 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        515                 520                 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    530                 535                 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                565                 570                 575

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            580                 585                 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        595                 600                 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
625                 630                 635                 640
```

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr
                645                 650                 655

Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu
            660                 665                 670

Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr
        675                 680                 685

Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu
    690                 695                 700

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
705                 710                 715                 720

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp
                725                 730                 735

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
            740                 745                 750

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
        755                 760                 765

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    770                 775                 780

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp
785                 790                 795                 800

Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                805                 810                 815

Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
            820                 825                 830

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln
        835                 840                 845
```

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
850 855 860

Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
865 870 875 880

Val Ser Ser

<210> 106
<211> 487
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2622

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            260                 265                 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        275                 280                 285

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    290                 295                 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
305                 310                 315                 320

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                325                 330                 335
```

```
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            340                 345                 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        355                 360                 365

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    370                 375                 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
385                 390                 395                 400

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                405                 410                 415

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            420                 425                 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        435                 440                 445

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    450                 455                 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 107
<211> 359
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2622

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    130                 135                 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145                 150                 155                 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                165                 170                 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            180                 185                 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        195                 200                 205
```

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser
305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110
<211> 618

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2643

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145 150 155 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225 230 235 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly
305 310 315 320

Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys
340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg
355 360 365

Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385 390 395 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
405 410 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
420 425 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
435 440 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
450 455 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465 470 475 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
485 490 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
500 505 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
515 520 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
610 615

<210> 111
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2643

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
180 185 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu
210 215 220

Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225 230 235 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 112
<211> 618
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2644

<400> 112

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile
145                 150                 155                 160

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
    210                 215                 220
```

Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val
225 230 235 240

Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly
305 310 315 320

Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys
340 345 350

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg
355 360 365

Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385 390 395 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
405 410 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
420 425 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
435 440 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
450 455 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465 470 475 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
485 490 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
500 505 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
515 520 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
610 615

<210> 113
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2644

<400> 113

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145 150 155 160

Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
165 170 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly
180 185 190

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 114
<211> 618
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2645

<400> 114

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225 230 235 240

Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
305 310 315 320

Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
340 345 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
355 360 365

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
370 375 380

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385 390 395 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
405 410 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
420 425 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
435 440 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
450 455 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465 470 475 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
485 490 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
500 505 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
515 520 525

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
610 615

<210> 115
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2645

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

```
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 116
<211> 618
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2646

<400> 116

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65 70 75 80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
85 90 95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
    290                 295                 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg
305                 310                 315                 320
```

```
Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
            340                 345                 350

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
        355                 360                 365

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly
    370                 375                 380

Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
385                 390                 395                 400

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                405                 410                 415

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            420                 425                 430

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        435                 440                 445

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
465                 470                 475                 480

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                485                 490                 495

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        515                 520                 525
```

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
530 535 540

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
545 550 555 560

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
565 570 575

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
580 585 590

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
595 600 605

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
610 615

<210> 117
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2646

<400> 117

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

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

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

```
Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145                 150                 155                 160

Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
                165                 170                 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly
            180                 185                 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
```

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 118
<211> 490
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2647

<400> 118

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
145 150 155 160

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
165 170 175

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
180 185 190

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
195 200 205

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
210 215 220

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
225 230 235 240

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
245 250 255

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
260 265 270

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
275 280 285

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
290 295 300

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
305 310 315 320

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
325 330 335

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
370 375 380

Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln
385 390 395 400

Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly
405 410 415

Ser Trp Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Met Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
420 425 430

Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys
435 440 445

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly
450 455 460

Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp
465 470 475 480

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
485 490

<210> 119
<211> 610
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2647

<400> 119

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

```
Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg
    50                  55                  60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Glu Tyr Leu Glu Met
65                  70                  75                  80

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln
                85                  90                  95

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Leu Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Met Gly Val Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
485 490 495

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
500 505 510

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met
515 520 525

Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
530 535 540

Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
545 550 555 560

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met
565 570 575

Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp
580 585 590

Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
595 600 605

Ser Ser
610

<210> 120
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2649

<400> 120

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ser
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205

```
Thr Glu Tyr Leu Glu Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415
```

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 121
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> MD2649

<400> 121

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Ser Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
```

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 122
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1043

<400> 122

Thr Ile Thr Arg Ser Gly Gly
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1034

<400> 123

Asn Gly Arg Trp Ala Leu Thr Asp Tyr
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1083

<400> 124

Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1083

<400> 125

Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp
1 5

<210> 126
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1083

<400> 126

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
1 5 10 15

Ser Arg Leu Ala Ser Ser
20

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1084

<400> 127

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1084

<400> 128

Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly
1 5

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1084

<400> 129

Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr
1 5 10

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1085

<400> 130

Leu Ser Leu Asp Thr Tyr Ala Val Gly
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1085

<400> 131

Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met
1 5

<210> 132
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1085

<400> 132

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
1 5 10 15

Arg Tyr Ile Tyr
20

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1087

<400> 133

Leu Ser Leu Asp Thr Tyr Ala Val Gly
1 5

<210> 134
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1087

<400> 134

Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met
1 5

<210> 135
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1087

<400> 135

Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> CDR1 SD1086

<400> 136

Ser Ile Ser Ser Ile Asp Tyr Met Arg
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1086

<400> 137

Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ala
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1086

<400> 138

Asn Ala Tyr Gly Leu Glu Ile Gly Ala His
1 5 10

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD2086

<400> 139

Gln Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 140
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD2086

<400> 140

Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser
1 5

<210> 141
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD2086

<400> 141

Ala Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Thr Gly Ser Tyr Tyr Leu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Liên kết 10 GS

<400> 142

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Liên kết 15 GS

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 144
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Liên kết 35 GS

<400> 144

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 145
<211> 57
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Liên kết 57 GS

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 146
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3023

<400> 146

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser His Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3024

<400> 147

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser His Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3025

<400> 148

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3026

<400> 149

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 150
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3027

<400> 150

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3028

<400> 151

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Ser
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> SD3094

<400> 152

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3095

<400> 153

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

```
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 154
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3096

<400> 154

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala His Ile
        35                  40                  45

Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
    50                  55                  60
```

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3097

<400> 155

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  156
<211>  123
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  SD3098

<400>  156

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


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30


Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
        35                  40                  45


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


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


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


Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  157
<211>  124
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo
```

<220>
<223> SD3013

<400> 157

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 158
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3014

<400> 158

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3098

<400> 159

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3016

<400> 160

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3017

<400> 161

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 162
<211> 124

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3018

<400> 162

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3019

<400> 163

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3020

<400> 164

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3021

<400> 165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 166
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3022

<400> 166

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3029

<400> 167

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3030

<400> 168

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 169
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3031

<400> 169

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45
```

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Val Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3032

<400> 170

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

```
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ala Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 171
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3033

<400> 171

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Phe Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 172
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3089

<400> 172

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3078

<400> 173

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3080

<400> 174

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3079

<400> 175

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

```
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Leu Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 176
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3119

<400> 176

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110
```

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3041

<400> 177

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> SD3042

<400> 178

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 179
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3043

<400> 179

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 180
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3044

<400> 180

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 181
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3045

<400> 181

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 182
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3046

<400> 182

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 183
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3047

<400> 183

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 184
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3048

<400> 184

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

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

Ser Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Asp
115 120

<210> 185
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3068

<400> 185

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

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 186
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3067

<400> 186

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

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Leu
    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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3099

<400> 187

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

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 129

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3005

<400> 188

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 189
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3006

<400> 189

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 190
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3007

<400> 190

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 191
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3008

<400> 191

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 192
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3009

<400> 192

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 193
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3010

<400> 193

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 194
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3011

<400> 194

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 195
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3012

<400> 195

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 196
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3088

<400> 196

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp 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 Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 197
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3087

<400> 197

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 198
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3001

<400> 198

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 199
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3002

<400> 199

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 200
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3003

<400> 200

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3004

<400> 201

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3086

<400> 202

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3085

<400> 203

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3049

<400> 204

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 205
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SEQ 3050

<400> 205

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 206
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3051

<400> 206

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ile 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 207
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3052

<400> 207

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Leu 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 208
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> SD3053

<400> 208

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Phe 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 209
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3054

<400> 209

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ile 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 210
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3055

<400> 210

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Leu 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 211
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3056

<400> 211

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Phe 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 Gln Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 212
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3069

<400> 212

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 213
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3070

<400> 213

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 214
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3071

<400> 214

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 215
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3072

<400> 215

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 216
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3073

<400> 216

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 217
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3074

<400> 217

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Thr Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 218
<211> 127

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3075

<400> 218

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 219
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3076

<400> 219

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
            100                 105                 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 220
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3092

<400> 220

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45
```

```
Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
            100                 105                 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 221
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3093

<400> 221

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 222
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3100

<400> 222

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 223
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3101

<400> 223

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 224
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3102

<400> 224

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
            100                 105                 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 225
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3103

<400> 225

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45
```

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 226
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> SD3104

<400> 226

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD 1018

<400> 227

Gln Thr Tyr His Met Gly
1 5

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1018

<400> 228

Ala Val Thr Trp Ser Gly Ala Val
1 5

<210> 229
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1018

<400> 229

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

Tyr Asp Tyr

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1071

<400> 230

Phe Thr Tyr Ser Thr Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1071

<400> 231

Ser Thr Asn Ala Ala Gly Thr Val
1 5

<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1071

<400> 232

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

Tyr

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1035

<400> 233

Ser Ala Val Ser Ile Ser Arg Met Ala
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1035

<400> 234

Asp Ile Phe Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1035

<400> 235

Ser Ala Arg Ser Ala Val Ala Ala Ile His Trp Asp Gln Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1016

<400> 236

Met Phe Phe Gly Ile Ala Ala Met Gly
1 5

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1016

<400> 237

Asn Ile Thr Ser Asp Phe Ser
1 5

<210> 238
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1016

<400> 238

Ala Ala Asp Ser Leu Gly Thr Gly Trp Arg His Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1072

<400> 239

Arg Thr Phe Ser Met Tyr Ala Thr Gly
1 5

<210> 240
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> CDR2 SD1072

<400> 240

Ala Ile Asn Ser Ser Gly Asp Lys
1 5

<210> 241
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1072

<400> 241

Ala Ala Ala Arg Thr Leu Ala Val Val Thr Ile Pro Gly Gly Tyr Glu
1 5 10 15

Tyr

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1074

<400> 242

Asn Phe Asp Ala Ile Gly Ala Met Gly
1 5

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1074

<400> 243

Glu Ile Thr Ser Asp Gly Ser
1 5

<210> 244
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1074

<400> 244

Lys Ala Asp Ile Ser Ile Tyr Gly Leu Thr Asn Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1076

<400> 245

Phe Ala Phe Ser Ile Ala Thr Met Gly
1 5

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1076

<400> 246

Asp Ile Thr Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 247
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1076

<400> 247

Asn Ala Asp Ser Leu Ala Thr Gly Trp Arg Gln Tyr Ser Tyr
1 5 10

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1017

<400> 248

Arg Thr Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 249
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1017

<400> 249

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg
1 5

<210> 250
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1017

<400> 250

Ala Ala Gly Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln
1 5 10 15

Tyr Asp Phe

<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1025

<400> 251

Arg Thr Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 252
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1025

<400> 252

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg
1 5

<210> 253
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1025

<400> 253

Ala Ala Gly Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln
1 5 10 15

Tyr Asp Phe

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> CDR1 SD1070

<400> 254

Arg Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Gly
1 5

<210> 255
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1070

<400> 255

Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg
1 5

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1070

<400> 256

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD2020

<400> 257

Gly Ala Phe Asn Arg Gln Leu Val Ala
1 5

<210> 258
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD2020

<400> 258

Thr Val Thr Thr Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 259
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD2020

<400> 259

Ala Ala Arg Asp Ser Phe Thr Val Ala Pro Tyr Tyr Pro Pro Glu Ser
1 5 10 15

Tyr Ala Tyr

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 AD1069

<400> 260

Pro Thr Phe Gly Met Ser Ala Met Gly
1 5

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1069

<400> 261

Ala Ile Ser Gly Leu Gly Asn
1 5

<210> 262
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1069

<400> 262

Ala Gln Arg Lys Val Tyr His Val Gln Gly Gly Asp Arg Pro Gln Ala
1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 1046

<400> 263

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly
1 5

<210> 264
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1046

<400> 264

Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg
1 5

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1046

<400> 265

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1048

<400> 266

Arg Thr Ser Ser Met Tyr Ser Ile Gly
1 5

<210> 267
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1048

<400> 267

Val Ile Gly Trp Tyr Ser Gly Arg
1 5

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1048

<400> 268

Ala Ala Ala Asn Gly Pro Leu Arg Leu Ser Asn Gln Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1049

<400> 269

Arg Thr Leu Ser Leu Tyr Ser Val Gly
1 5

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

<220>
<223> CDR2 SD1049

<400> 270

Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg
1 5

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1049

<400> 271

Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Asn Gln Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> CDR1 SD1027

<400> 272

Gly Thr Phe Ser Leu Tyr His Met Gly
1 5

<210> 273
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1027

<400> 273

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn
1 5

<210> 274
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1027

<400> 274

Ala Ala Met Lys Trp Pro Gly Ile Leu Arg Asp Ala Asn Ala Tyr Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 275
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1036

<400> 275

Arg Thr Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1036

<400> 276

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg
1 5

<210> 277
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1036

<400> 277

Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu
1 5 10 15

Tyr Glu Phe

<210> 278
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1014

<400> 278

Arg Thr Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1014

<400> 279

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg
1 5

<210> 280
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1014

<400> 280

Ala Ala Gly Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Asp Ala Ala Gln
1 5 10 15

Tyr Asp Phe

<210> 281
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1047

<400> 281

Arg Thr Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 282
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1047

<400> 282

His Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg
1 5

<210> 283
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1047

<400> 283

Val Ala Gly Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Ala Ala Glu Ser
1 5 10 15

Tyr Asp Phe

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1038

<400> 284

Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp
1 5

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1038

<400> 285

Thr Ser Phe Arg Asp Gly Ser
1 5

<210> 286
<211> 18

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1038

<400> 286

His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Met Gly
1 5 10 15

Val Tyr

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1045

<400> 287

Ser Ser Phe Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 288
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1044

<400> 288

Thr Ile Thr Tyr Gly Gly Ser
1 5

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1045

<400> 289

Asn Ser Arg Leu Ala Gln Ile Asn Tyr
1 5

<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1073

<400> 290

Ser Ala Phe Ser Ile Ala Ala Met Gly
1 5

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR2 SD1073

<400> 291

Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser
1 5

<210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR3 SD1073

<400> 292

Thr Ala Lys Ser Val Val Ala Glu Thr Phe Gly Asp Leu Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> CDR1 SD1034

<400> 293

Thr Ile Phe Gly Ile Arg Val Asn Thr Met Gly
1 5 10

<210> 294
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1W3 (SEQ ID NO: 293)

<400> 294

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305 310 315 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
325 330 335

```
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
            340                 345                 350

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
465                 470                 475                 480

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
                485                 490                 495

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    530                 535                 540
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        675                 680                 685

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    690                 695                 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705                 710                 715                 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                725                 730                 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 295
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1W4 (SEQ ID NO: 294)

<400> 295

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg
180 185 190

Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg
225 230 235 240

Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
275 280 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr
290 295 300

Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
305 310 315 320

Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
325 330 335

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
340 345 350

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
355 360 365

Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu
370 375 380

```
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
385                 390                 395                 400

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
                405                 410                 415

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp
            420                 425                 430

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn
        435                 440                 445

Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
465                 470                 475                 480

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly
                485                 490                 495

Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    530                 535                 540

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        675                 680                 685

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    690                 695                 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705                 710                 715                 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                725                 730                 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 296
<211> 748
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FW1W5 (SEQ ID NO: 295)

<400> 296

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205
```

```
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
        275                 280                 285

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg
    290                 295                 300

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
            340                 345                 350

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser
    370                 375                 380

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                405                 410                 415
```

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
420 425 430

Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys
435 440 445

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr
450 455 460

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
465 470 475 480

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
485 490 495

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly
500 505 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
515 520 525

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
530 535 540

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
545 550 555 560

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
565 570 575

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
580 585 590

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
595 600 605

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
610 615 620

```
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
625                 630                 635                 640

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
                645                 650                 655

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
            660                 665                 670

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
        675                 680                 685

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    690                 695                 700

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
705                 710                 715                 720

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
                725                 730                 735

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 297
<211> 748
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1W6 (SEQ ID NO: 296)

<400> 297

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

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45
```

```
Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile
145                 150                 155                 160

Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln
                165                 170                 175

Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255
```

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
275 280 285

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg
290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp
305 310 315 320

Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro
355 360 365

Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415

Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala
420 425 430

Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys Ser Gly Ser
435 440 445

Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460

```
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465                 470                 475                 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly
            500                 505                 510

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
        515                 520                 525

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
    530                 535                 540

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
545                 550                 555                 560

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
                565                 570                 575

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
            580                 585                 590

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
        595                 600                 605

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
    610                 615                 620

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
625                 630                 635                 640

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
                645                 650                 655

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
            660                 665                 670
```

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
675 680 685

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
690 695 700

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
705 710 715 720

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
725 730 735

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 298
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1W7 (SEQ ID NO: 297)

<400> 298

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
180 185 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225 230 235 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
275 280 285

Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg
290 295 300

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Ser Gly
305 310 315 320

His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
325 330 335

Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
340 345 350

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Tyr
355 360 365

Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly
370 375 380

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
405 410 415

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
420 425 430

Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
435 440 445

Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp
450 455 460

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
465 470 475 480

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
485 490 495

Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
515 520 525

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
530 535 540

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
545 550 555 560

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
565 570 575

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
580 585 590

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
595 600 605

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
610 615 620

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
625 630 635 640

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
645 650 655

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
660 665 670

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
675 680 685

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
690 695 700

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
705 710 715 720

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
725 730 735

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 299
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1W8 (SEQ ID NO: 298)

<400> 299

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
180 185 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225 230 235 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
275 280 285

Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
290 295 300

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
325 330 335

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
340 345 350

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly
355 360 365

Val Ala Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
370 375 380

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
385 390 395 400

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
405 410 415

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly
420 425 430

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile
435 440 445

Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg
450 455 460

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
465 470 475 480

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala
485 490 495

Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
515 520 525

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
530 535 540

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
545 550 555 560

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
565 570 575

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
580 585 590

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
595 600 605

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
610 615 620

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
625 630 635 640

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
645 650 655

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
660 665 670

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
675 680 685

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
690 695 700

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
705 710 715 720

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
725 730 735

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 300
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B67.1 (SEQ ID NO: 299)

<400> 300

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 301
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B67.1 (SEQ ID NO: 300)

<400> 301

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145 150 155 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
165 170 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
210 215 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225 230 235 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
245 250 255

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 302
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B68.1 (SEQ ID NO: 301)

<400> 302

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
165 170 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225 230 235 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 303
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B68.1 (SEQ ID NO: 302)

<400> 303

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220
```

```
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 304
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B69.1 (SEQ ID NO: 303)

<400> 304

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

```
Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300
```

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 305
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B69.1 (SEQ ID NO: 305)

<400> 305

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
180 185 190

```
Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225                 230                 235                 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400
```

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
405 410 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
420 425 430

Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475 480

<210> 306
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B70.1 (SEQ ID NO: 306)

<400> 306

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

```
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285
```

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Lys
```

<210> 307
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B70.1 (SEQ ID NO: 307)

<400> 307

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145 150 155 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
165 170 175

```
Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
```

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 308
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B71.1 (SEQ ID NO: 308)

<400> 308

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45
```

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Lys
```

<210> 309
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B71.1 (SEQ ID NO: 309)

<400> 309

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140
```

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
180 185 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225 230 235 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

```
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 310
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM72.1 (SEQ ID NO: 310)

<400> 310

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
180 185 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

```
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 311
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B72.1 (SEQ ID NO: 311)

<400> 311

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

```
Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
                165                 170                 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
            180                 185                 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225                 230                 235                 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475                 480
```

<210> 312
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B73.1 (SEQ ID NO: 312)

<400> 312

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
            20                  25                  30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
        195                 200                 205
```

```
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415
```

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 313
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B73.1 (SEQ ID NO: 313)

<400> 313

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
```

```
Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145                 150                 155                 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
                165                 170                 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 314
<211> 484

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B74.1 (SEQ ID NO: 314)

<400> 314

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225 230 235 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 315
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B74.1 (SEQ ID NO: 315)

<400> 315

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
```

Gly Lys

<210> 316
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B75.1 (SEQ ID NO: 316)

<400> 316

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

```
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350
```

```
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 317
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B75.1 (SEQ ID NO: 317)

<400> 317

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35                  40                  45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
            100                 105                 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
                165                 170                 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
            180                 185                 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445
```

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475 480

<210> 318
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B76.1 (SEQ ID NO: 318)

<400> 318

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335
```

```
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
            340                 345                 350

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
465                 470                 475                 480

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
                485                 490                 495

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    530                 535                 540
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        675                 680                 685

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    690                 695                 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705                 710                 715                 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                725                 730                 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 319
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B76.1 (SEQ ID NO: 319)

<400> 319

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 320
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B67.2 (SEQ ID NO: 320)

<400> 320

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

```
Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300
```

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 321
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B67.2 (SEQ ID NO: 321)

<400> 321

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145 150 155 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
165 170 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 322
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B68.2 (SEQ ID NO: 322)

<400> 322

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

```
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270
```

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480
```

Ser Pro Gly Lys

<210> 323
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B68.2 (SEQ ID NO: 323)

<400> 323

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
180 185 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225 230 235 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 324
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B69.2 (SEQ ID NO: 324)

<400> 324

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

```
Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240
```

```
Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445
```

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 325
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B69.2 (SEQ ID NO: 325)

<400> 325

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
180 185 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225 230 235 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305 310 315 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
325 330 335

```
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
385                 390                 395                 400

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475                 480
```

<210> 326
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B70.2 (SEQ ID NO: 326)

<400> 326

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
180 185 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

```
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

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

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 327
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B70.2 (SEQ ID NO: 327)

<400> 327

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

```
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145                 150                 155                 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
                165                 170                 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
```

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 328
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> FM1B71.2 (SEQ ID NO: 328)

<400> 328

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
            180                 185                 190
```

```
Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400
```

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 329
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B71.2 (SEQ ID NO: 329)

<400> 329

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    130                 135                 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
                165                 170                 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
            180                 185                 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 330
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B72.2 (SEQ ID NO: 330)

<400> 330

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Ser Ile Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr
180 185 190

Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser
225 230 235 240

Ser Gln Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

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

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 331
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B72.2 (SEQ ID NO: 331)

<400> 331

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
180 185 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225 230 235 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
245 250 255

```
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
385                 390                 395                 400

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460
```

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475 480

<210> 332
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B73.2 (SEQ ID NO: 332)

<400> 332

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225 230 235 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

```
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 333
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B73.2 (SEQ ID NO: 333)

<400> 333

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
            20                  25                  30
```

```
Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile
145                 150                 155                 160

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys
                165                 170                 175

Ile Ser Lys Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
    210                 215                 220

Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 334
<211> 485
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B74.2 (SEQ ID NO: 334)

<400> 334

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320
```

```
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys Lys
                485
```

<210> 335
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B74.2 (SEQ ID NO: 335)

<400> 335

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Thr Thr Ala Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe
100 105 110

Ser Arg Leu Ala Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr
180 185 190

Asp Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205

```
Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    210                 215                 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 336
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B75.2 (SEQ ID NO: 336)

<400> 336

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala Met Gly
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val Ala Ala Glu Tyr Glu Phe
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ile Phe Asp Ile Tyr Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gln Arg Glu Leu Val Ala Val Ser Phe Arg Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys His Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ile Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285
```

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 337
<211> 480
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B75.2 (SEQ 337)

<400> 337

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Ser Leu Asp Thr Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly His Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Glu Ser Arg Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Trp Pro Ala Pro Gln
100 105 110

Arg Tyr Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln
165 170 175

```
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly
            180                 185                 190

Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu
225                 230                 235                 240

Pro Thr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr
                245                 250                 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
            260                 265                 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
    290                 295                 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305                 310                 315                 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380
```

```
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
385                 390                 395                 400

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475                 480
```

<210> 338
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B76.2 (SEQ ID NO: 339)

<400> 338

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ile Phe Asp Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
        35                  40                  45

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

```
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
                85                  90                  95

Val Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Gly Val Ala Gly Gly Ile Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Ala Leu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Thr Ala Gln Gly Gln Trp Arg Ala Ala Pro Val Ala Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Glu Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
            260                 265                 270
```

```
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Glu Asn Lys Ala Ile Gly Trp Phe
    290                 295                 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Leu Cys Ile Ser Lys
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
            340                 345                 350

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Thr Thr Ala
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Leu Cys Trp Asp Gly Thr Thr Phe Ser Arg Leu Ala Ser
    370                 375                 380

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            420                 425                 430

Phe Thr Phe Ser Thr Ser Trp Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Thr Tyr
    450                 455                 460

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
465                 470                 475                 480
```

```
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
                485                 490                 495

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Trp Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    530                 535                 540

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        675                 680                 685
```

```
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    690                 695                 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705                 710                 715                 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                725                 730                 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 339
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FM1B76.2 (SEQ ID NO: 339)

<400> 339

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                   10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110
```

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys
225
```

<210> 340
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Biến thể người hóa SD1046 (SEQ ID NO: 340)

<400> 340

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ile Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45

Ala Thr Ile Gly Trp Asn Ser Gly Arg Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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 Ala Ala Lys Gly Pro Leu Arg Leu Ser Ser Gln Ala Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```