(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) **1-0032765**

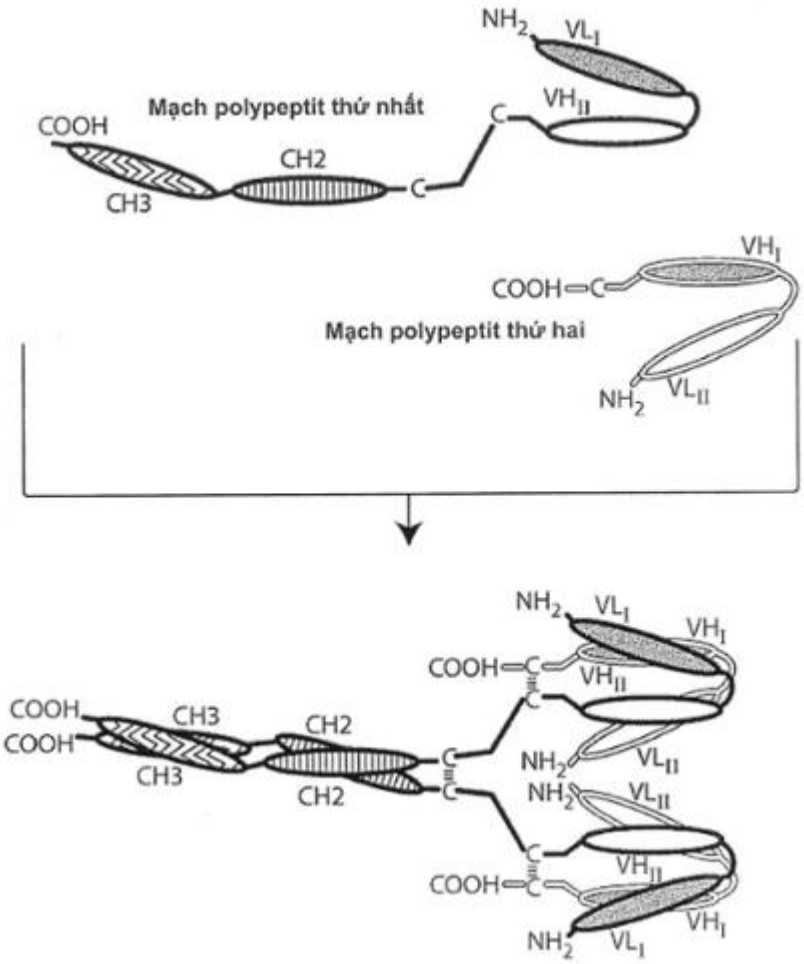
(51)[7] **C12P 21/08**; C07K 16/24; A61K 38/19; A61K 39/395

(13) **B**

(21) 1-2017-01195
(22) 03/09/2015
(86) PCT/US2015/048260 03/09/2015
(87) WO 2016/036918 10/03/2016
(30) 62/045,498 03/09/2014 US
(45) 25/07/2022 412
(43) 25/08/2017 353A
(73) 1. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany
2. MACROGENICS, INC. (US)
9640 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, United States of America
(72) BARRETT, Rachel, Rebecca (US); JOHNSON, Leslie, S. (US); SINGH, Sanjaya (US); LAST-BARNEY, Kathleen (US); SHIH, Daw-Tsun (US); GIBLIN, Patricia (US); BRODEUR, Scott (US); NAGARAJA, Nelamangala (US).
(74) Công ty TNHH dịch vụ sở hữu trí tuệ DREWMARKS (DREWMARKS CO .,LTD.)

(54) HỢP CHẤT CHỨA POLYPEPTIT ĐẶC HIỆU VỚI IL-23A VÀ TNF-ALPHA, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất đặc hiệu với IL23A và TNF-alpha, các chế phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng chúng. Các axit nucleic, tế bào, và phương pháp sản xuất liên quan đến các hợp chất và chế phẩm này cũng được đề xuất.


NH2
VL1
VH II
Mạch polypeptit thứ nhất
COOH
CH2
CH3
C
VH I
COOH
Mạch polypeptit thứ hai
NH2
VL II
COOH
CH3
CH2
CH3
CH2
NH2
VL II
VH II
VH I
VL I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất đặc hiệu với IL23A và TNF-alpha, các chế phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tình trạng viêm bao gồm đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được cần thiết cho việc chống nhiễm trùng. Tuy nhiên, khi tình trạng viêm trở thành bệnh tự miễn hoặc tự viêm không được điều trị, nó có thể phát triển thành bệnh thoái hóa thần kinh, và thậm chí là bệnh ung thư.

Đã chứng minh được là tác dụng ức chế của các xytokin tiền viêm như IL1, TNF-alpha, IL6, IL12, IL17, IL18, hoặc IL23 làm giảm tình trạng viêm và ức chế các con đường đặc hiệu hoạt hóa tế bào miễn dịch.

Interleukin 23 (IL23) là xytokin dime khác loại bao gồm hai tiểu đơn vị, p40 và p19. Tiểu đơn vị p19 còn được gọi là IL-23A. Trong khi tiểu đơn vị p19 là duy nhất đối với IL23, tiểu đơn vị p40 là giống với xytokin IL12. IL23 đóng vai trò là chất điều hòa chính của Th17, γδ T gây bệnh và các tế bào lympho bẩm sinh (innate lymphoid cell: ILC) điều khiển sự sản sinh IL17, IL22 và các xytokin khác gây ra tình trạng tổn thương và viêm mô khu trú. IL23 thúc đẩy sự điều hòa tăng metalloproteaza nền MMP9, tăng tạo mạch, làm giảm sự thâm nhiễm tế bào T CD8+, và liên quan đến sự phát triển các khối u ung thư. Ngoài ra, cùng với IL6 và TGF-beta1, IL23 kích thích các tế bào T CD4+ non biệt hóa thành các tế bào Th17. Đến lượt mình, các tế bào Th17 sản sinh ra IL17, xytokin tiền viêm tăng cường sự mồi tế bào T và kích thích sản sinh các xytokin tiền viêm như IL1, IL6, TNF-alpha, NOS-2, và cũng gây ra sự biểu hiện của các chemokin gây viêm và quá trình phát sinh bệnh. IL23 gây tác dụng qua thụ thể bề mặt tế bào chứa tiểu đơn vị IL12β1 của thụ thể IL12 kết hợp với tiểu đơn vị IL23R duy nhất. Sự biểu hiện của IL23R được giới hạn trong quần thể tế bào miễn dịch cụ thể và được phát hiện chủ yếu trên tập hợp con tế bào T (αβ và γδ TCR+) và tế bào NK.

Ở chuột, việc loại bỏ di truyền gen IL23p19 gây ra sự mất chọn lọc chức năng IL23 kèm theo các đáp ứng miễn dịch phụ thuộc T bị tổn thương nghiêm trọng, bao gồm giảm sản sinh các globulin miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên và suy giảm các phản ứng quá mẫn typ chậm (Ghilardi N, và đồng tác giả (2004) J. Immunol. 172(5): 2827-33). Chuột đã bất hoạt thiếu hụt IL23p40 hoặc IL23p19, hoặc tiểu đơn vị của thụ thể IL23 (IL23R và IL12-beta1), phát triển các triệu chứng ít nghiêm trọng hơn trong mô hình động vật bị bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp và bệnh viêm ruột. Các kết quả tương tự thu được khi sử dụng kháng thể đặc hiệu với IL23p19 ở EAE và mẫu viêm ruột kết do tế bào T chứng minh thêm về vai trò của IL23 ở các mẫu bệnh này (Chen Y. và đồng tác giả (2006) J. Clin. Invet. 116(5): 1317-26; Elson CO. và đồng tác giả (2007) Gastroenterology 132(7): 2359-70). Điều này nhấn mạnh về tầm quan trọng của IL23 trong bệnh viêm mạn tính (Langowski và đồng tác giả (2006) Nature 442 (7101): 461-5; Kikly K, và đồng tác giả (2006) Curr. Opin. Immunol. 18 (6): 670-5). Ngoài ra, sự sản sinh IL23 tăng đã được chỉ ra là yếu tố chính trong bệnh viêm khớp và trong các bệnh viêm tự miễn (Adamopoulos và đồng tác giả (2011) J. Immunol. 187: 593-594; và Langris và đồng tác giả (2005) J. Exp. Med. 201 :233-240). Mối liên quan giữa IL23, xytokin IL22 xuôi dòng của nó với sự tạo xương đã được công bố trong hệ mô hình chuột, trong đó IL23 được biểu hiện quá mức (Sherlock và đồng tác giả (2012) Nat. Med. 18: 1069-76).

Xytokin TNF-α trime đồng loại được biểu hiện chủ yếu bởi các thể thực khuẩn, tế bào lympho, tế bào màng trong và các nguyên bào sợi và liên kết với hai thụ thể riêng biệt: TNFRI, được biểu hiện trên gần như tất cả các loại tế bào và TNFRII, được biểu hiện hạn chế hơn trên các tế bào miễn dịch (tế bào T CD4+, tế bào NK). Tương tự như nhiều thành viên của siêu họ TNF, TNF-α tồn tại cả ở dạng màng và dạng hòa tan, dạng hòa tan hình thành từ sự phân cắt dạng màng bởi metalloproteaza ADAM 12 (TACE, enzym chuyển hóa TNFα). Cả dạng liên kết màng và dạng hòa tan của xytokin này đều có hoạt tính sinh học.

Yếu tố hoại tử u (TNF-alpha/TNF-α) là xytokin tiền viêm kích thích pha cấp tính của tình trạng viêm. Yếu tố hoại tử u làm tăng tính thấm của mạch bằng cách cảm ứng IL8, nhờ đó huy động đại thực bào và bạch cầu trung tính đến vị trí nhiễm trùng. Khi có mặt, các đại thực bào được hoạt hóa tiếp tục sản sinh TNF-alpha, nhờ đó duy

trì và khuếch đại phản ứng viêm. Vai trò chính của TNF-alpha là điều hòa tế bào miễn dịch; tuy nhiên, TNF-alpha cũng tham gia vào việc điều hòa nhiều quá trình sinh học bao gồm tăng sinh, biệt hóa tế bào, gây chết tế bào theo chương trình, chuyển hóa lipit, và đông máu. TNF-alpha có thể cảm ứng tình trạng viêm, gây chết tế bào theo chương trình, ức chế sự tạo khối u và ức chế sự sao chép của virut.

Rối loạn điều hòa sự sản sinh TNF-alpha đã được chỉ ra là có liên quan đến nhiều bệnh ở người, bao gồm bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh Crohn, bệnh đa xơ cứng), bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, sốc nhiễm độc, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, tình trạng kháng insulin, bệnh Alzheimer, bệnh ung thư, và bệnh trầm cảm nặng (Swardfager W, và đồng tác giả (2010) Biol Psychiatry 68 (10): 930-941; (Locksley RM, và đồng tác giả (2001) Cell 104 (4): 487-501; Dowlati và đồng tác giả, (2010) Biol Psychiatry 67 (5): 446-457; Brynskov J. và đồng tác giả (2002) Gut 51 (1): 37-43).

Các kháng thể đã được sử dụng làm liệu pháp sinh học để ức chế TNF-alpha và IL23 để điều trị nhiều bệnh viêm. Infliximab (Centocor, Malvern, Pa.) được mô tả trong patent Mỹ số 6,277,969, 6,284,471, và 6,790,444, là kháng thể IgG khảm kháng TNF-alpha đơn dòng mang vùng hằng định IgG4 của người và vùng biến đổi của chuột và được sử dụng trên lâm sàng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng và bệnh vảy nến thể mảng. Kháng thể đơn dòng adalimumab (dòng D2E7; Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) được mô tả trong patent Mỹ số 6,090,382, là liệu pháp kháng TNF-alpha được sử dụng trên lâm sàng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, và bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên. Golimumab là chất phong bế TNF-alpha được sử dụng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, và bệnh viêm loét đại tràng. Ngoài ra, kháng thể đơn dòng của người ustekinumab (Centocor, Inc, Malvern, Pa.), được mô tả trong patent Mỹ số 6,902,734 và patent Mỹ số 7,166,285, được định hướng kháng interleukin 12 và interleukin 23 (cụ thể là tiểu đơn vị p40), được sử dụng trên lâm sàng để điều trị bệnh vảy nến thể mảng nghiêm trọng, và đang được kiểm tra thêm về khả năng điều trị bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh đa xơ cứng, và bệnh u hạt. Tuy nhiên, các

liệu pháp kháng TNF-α đã báo cáo các tác dụng phụ [xem ví dụ: Keane J và đồng tác giả (2001)]. Bệnh lao có liên quan đến infliximab, chất trung hòa yếu tố hoại tử u α. *N Engl JMed* 345 (15): 1098-1104; Scheinfeld N. (2005) Adalimumab: xem lại các tác dụng phụ. *Expert Opin Drug Saf.* 4(4):637-41; Chovel-Sella A và đồng tác giả (2012) Tác dụng lâm sàng và tác dụng phụ của golimumab trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. *Isr Med Assoc J.* 14(6): 390-4]. Dấu hiệu nhận biết các phương pháp điều trị hiệu quả hơn là cho phép sử dụng liều giảm, cũng như giá thành điều trị thấp hơn.

Có nhu cầu về các chế phẩm có tác dụng được tăng cường để điều trị và phòng ngừa các bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được đề xuất ở đây là các hợp chất đặc hiệu với TNF-alpha và IL23A, các chế phẩm chứa các hợp chất này, cũng như các phương pháp sử dụng và sản xuất chúng.

Các khía cạnh của phần mô tả này liên quan đến hợp chất bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó:

(A) polypeptit thứ nhất này bao gồm:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (VL1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (VH2) đặc hiệu với protein đích thứ hai; và

(iii) vùng bản lề, vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) và vùng hằng định chuỗi nặng 3 (CH3); và

(B) polypeptit thứ hai này bao gồm:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (VL2) đặc hiệu với protein đích thứ hai này;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (VH1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất này;

trong đó:

(i) VL1 và VH1 này kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ nhất này;

(ii) VL2 và VH2 này kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ hai này;

(iii) vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) này chứa tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254 và axit glutamic ở vị trí 256, được đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat cho kháng thể thông thường; và

(iv) protein đích thứ nhất này là TNF-alpha và protein đích thứ hai này là IL-23A hoặc protein đích thứ nhất này là IL-23A và protein đích thứ hai này là TNF- alpha,

trong đó:

(i) VL1 này là SEQ ID NO:2, VH1 này là SEQ ID NO: l, VL2 này là SEQ ID NO:8 và VH2 này là SEQ ID NO:7; hoặc

(ii) VL1 này là SEQ ID NO:4 hoặc 6, VH1 này là SEQ ID NO:3 hoặc 5, VL2 này là SEQ ID NO:8 và VH2 này là SEQ ID NO:7; hoặc

(iii) VL1 này là SEQ ID NO:8, VH1 này là SEQ ID NO:7, VL2 này là SEQ ID NO:2 và VH2 này là SEQ ID NO: 1; hoặc

(iv) VL1 này là SEQ ID NO:8, VH1 này là SEQ ID NO:7, VL2 này là SEQ ID NO:4 hoặc 6 và VH2 này là SEQ ID NO:3 hoặc 5.

Trong một số phương án, trong (ii) VL1 này là SEQ ID NO:4, VH1 này là SEQ ID NO:3, VL2 này là SEQ ID NO:8 và VH2 này là SEQ ID NO:7. Trong một số phương án, trong (ii) VL1 này là SEQ ID NO:6, VH1 này là SEQ ID NO:5, VL2 này là SEQ ID NO:8 và VH2 này là SEQ ID NO:7. Trong một số phương án, trong (iv) VL2 này là SEQ ID NO:4, VH2 này là SEQ ID NO:3, VL1 này là SEQ ID NO: 8 và VH1 này là ID NO:7. Trong một số phương án, trong (iv) VL2 này là ID NO:6, VH2 này là ID NO:5, VL1 này là ID NO:8 và VH1 này là ID NO:7.

Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất này còn bao gồm cầu nối thứ nhất giữa VL1 và VH2 và polypeptit thứ hai này còn bao gồm cầu nối thứ hai giữa VL2 và VH1. Trong một số phương án, cầu nối thứ nhất hoặc cầu nối thứ hai này chứa trình tự axit amin GGGSGGG (SEQ ID NO:9). Trong một số phương án, cầu nối thứ nhất và cầu nối thứ hai này chứa trình tự axit amin GGGSGGG (SEQ ID NO:9).

Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất này còn bao gồm vùng chức năng của vùng hằng định chuỗi nặng 1 (CH1) và polypeptit thứ hai này còn bao gồm vùng

chức năng của vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL), trong đó CL và CH1 này được liên kết với nhau qua liên kết disulfua để tạo ra vùng chức năng C1.

Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất này còn bao gồm cầu nối thứ ba giữa VH2 và CH1 này và polypeptit thứ hai này còn bao gồm cầu nối thứ tư giữa VH1 và CL này. Trong một số phương án, cầu nối thứ ba này là trình tự axit amin FNRGES (SEQ ID NO:11). Trong một số phương án, cầu nối thứ tư này là trình tự axit amin VEPKSS (SEQ ID NO:12). Trong một số phương án, cầu nối thứ ba này là trình tự axit amin FNRGES (SEQ ID NO: 11) và cầu nối thứ tư này là trình tự axit amin VEPKSS (SEQ ID NO:12). Trong một số phương án, cầu nối thứ ba hoặc cầu nối thứ tư này là trình tự axit amin LGGGSG (SEQ ID NO: 10). Trong một số phương án, cầu nối thứ ba và cầu nối thứ tư này là trình tự axit amin LGGGSG (SEQ ID NO:10).

Trong một số phương án, vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) này chứa alanin ở vị trí 234 và alanin ở vị trí 235, được đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat cho kháng thể thông thường.

Trong một số phương án, trình tự axit amin của vùng bản lề này, vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) này hoặc vùng hằng định chuỗi nặng 3 (CH3) này thu được từ IgG1 hoặc từ IgG4. Trong một số phương án, vùng bản lề này là trình tự axit amin EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai này, trong đó hai polypeptit thứ nhất này được liên kết với nhau qua ít nhất là một liên kết disulfua. Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai này, trong đó hai polypeptit thứ nhất này được liên kết với nhau qua ít nhất là một liên kết disulfuadisulfua và trong đó mỗi polypeptit thứ nhất này được liên kết với một polypeptit thứ hai này qua ít nhất là một liên kết disulfua.

Trong một số phương án,

(i) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;
(iv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;
(v) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;
(vi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;
(vii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;
(viii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;
(ix) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;
(x) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;
(xi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34; hoặc
(xi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36.

Trong một số phương án, trong đó hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai này, trong đó hai polypeptit thứ nhất này được liên kết với nhau qua ít nhất là một liên kết disulfua.

Trong một số phương án, hỗn hợp này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai này, và trong đó CH2 và CH3, và CH1 nếu có mặt, của một trong số các polypeptit thứ nhất này liên kết với CH2 và CH3, và CH1 nếu có mặt, của polypeptit thứ nhất còn lại để tạo thành phân tử hóa trị bốn. Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai này, trong đó mỗi polypeptit thứ nhất này chứa CH1, CH2 và CH3 và mỗi polypeptit thứ hai này chứa CL và trong đó CH2 và CH3 của một trong số các polypeptit thứ nhất kết hợp với CH2 và CH3 của các polypeptit thứ nhất còn lại và CH1 của mỗi polypeptit thứ

nhất này kết hợp với CL của một trong số các polypeptit thứ hai này để tạo thành phân tử hóa trị bốn.

Các khía cạnh khác của phần mô tả này đề cập đến hợp chất thứ nhất cạnh tranh với hợp chất thứ hai để liên kết với IL-23A và TNF-alpha, trong đó hợp chất thứ nhất này bao gồm polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư, trong đó:

(A) polypeptit thứ ba này chứa:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (VL1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (VH2) đặc hiệu với protein đích thứ hai; và

(iii) vùng bản lề, vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) và vùng hằng định chuỗi nặng 3 (CH3); và

(B) polypeptit thứ tư này bao gồm:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (VL2) đặc hiệu với protein đích thứ hai này;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (VH1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất này;

và trong đó

(i) VL1 và VH1 này kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ nhất này;

(ii) VL2 và VH2 này kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ hai này; và

(iii) protein đích thứ nhất này là TNF-alpha và protein đích thứ hai này là IL-23A hoặc protein đích thứ nhất này là IL-23A và protein đích thứ hai này là TNF-alpha,

và trong đó hợp chất thứ hai này bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó:

(i) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34; hoặc

(xii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36.

Các khía cạnh khác của phần mô tả này đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất được mô tả trên đây.

Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến phương pháp điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm bao gồm sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất được mô tả trên đây, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này cho đối tượng.

Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả đề cập đến hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất được mô tả trên đây, để sử dụng trong y khoa. Trong một số phương án, việc sử dụng này là để điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất được mô tả trên đây, để sử dụng trong y khoa. Trong một số phương án, việc sử dụng này là để điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả đề cập đến việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất được mô tả trên đây, để sản xuất thuốc để sử dụng trong y khoa. Trong một số phương án, việc sử dụng này là để điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến việc sử dụng dược phẩm được mô tả ở đây, như dược phẩm được mô tả trên đây, để sản xuất thuốc để sử dụng trong y khoa. Trong một số phương án, việc sử dụng này là để điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả đề cập đến axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa polypeptit được mô tả ở đây, như polypeptit được mô tả trên đây. Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả đề cập đến vectơ chứa axit nucleic này. Trong một số phương án, vectơ này chứa trình tự khởi động được liên kết hoạt động với axit nucleic này. Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến tế bào chứa axit nucleic hoặc vectơ này.

Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất hoặc polypeptit như được mô tả ở đây, như polypeptit được mô tả trên đây, bao gồm thu tế bào được mô tả ở đây, như tế bào được mô tả trên đây, và biểu hiện axit nucleic như được mô tả ở đây trong tế bào này. Trong một số phương án, quy trình này còn bao gồm phân lập và tinh chế polypeptit hoặc hợp chất này.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án của phần mô tả này được đưa ra trong phần mô tả dưới đây. Các dấu hiệu hoặc ưu điểm khác của sáng chế sẽ là rõ ràng nhờ hình vẽ và phần mô tả chi tiết sau đây về một số phương án, và nhờ phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ sau đây là một phần của sáng chế và được bao gồm để minh họa thêm một số khía cạnh của sáng chế, có thể được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo một hoặc nhiều hình vẽ này kết hợp với phần mô tả chi tiết các phương án cụ thể được trình bày ở đây.

Fig.1A là đồ thị của hợp chất được lấy làm ví dụ đặc hiệu với TNF-alpha và IL23A. Mạch polypeptit thứ nhất chứa vùng chức năng CH3, CH2, VH_2 (VH_{II}) và VL_1 (VL_I). Mạch polypeptit thứ hai chứa vùng chức năng VH_1 (VH_I) và VL_2(VL_{II}). VL_1 và

VH_1 là đặc hiệu với protein đích thứ nhất (TNF-alpha hoặc IL23A) và VL_2 và VH_2 là đặc hiệu với protein đích thứ hai (IL23A hoặc TNF-alpha). Panen trên thể hiện từng mạch polypeptit riêng biệt. Panen dưới thể hiện hợp chất hóa trị bốn được tạo ra nhờ sự kết hợp của các vùng chức năng CH2 và CH3 của một polypeptit thứ nhất với vùng chức năng CH2 và CH3 của một polypeptit thứ nhất khác. Các vùng liên kết cho protein đích thứ nhất và thứ hai được tạo ra lần lượt nhờ sự kết hợp của VH_1 và VL_1 và nhờ sự kết hợp VH_2 và VL_2.

Fig.1B là đồ thị của một hợp chất được lấy làm ví dụ khác đặc hiệu với TNF-alpha và IL23A. Mạch polypeptit thứ nhất chứa vùng chức năng CH3, CH2, CH1, VH_2 (VH_{II}) và VL_1 (VL_I). Mạch polypeptit thứ hai chứa vùng chức năng CL, VH_1 (VH_I) và VL_2 (VL_{II}). VL_1 và VH_1 là đặc hiệu với protein đích thứ nhất (TNF-alpha hoặc IL23A) và VL_2 và VH_2 là đặc hiệu với protein đích thứ hai (IL23A hoặc TNF-alpha). Panen trên thể hiện từng mạch polypeptit riêng biệt. Panen dưới thể hiện hợp chất hóa trị bốn được tạo ra nhờ sự kết hợp của vùng chức năng CH2 và CH3 của một polypeptit thứ nhất với vùng chức năng CH2 và CH3 của một polypeptit thứ nhất khác. Các vùng liên kết cho protein đích thứ nhất và thứ hai được tạo ra lần lượt nhờ sự kết hợp của VH_1 và VL_1 và nhờ sự kết hợp VH_2 và VL_2. Hợp chất này còn được kết hợp nhờ các tương tác giữa vùng chức năng CL và CH1.

Fig.2 là đồ thị thể hiện nồng độ huyết thanh của hợp chất M và hợp chất A đột biến YTE của nó ở khỉ cynomolgus đực (trung bình±SD; N=3) sau khi truyền 1mg/kg IV trong 10 phút.

Fig.3 là đồ thị thể hiện nồng độ huyết thanh của hợp chất O và hợp chất E đột biến YTE tương ứng của nó ở khỉ cynomolgus đực (trung bình±SD; N=3) sau khi truyền IV 1mg/kg trong 10 phút.

Fig.4 là một loạt đồ thị và bảng thể hiện hợp chất E vẫn giữ được tác dụng hữu ích đối với IL23 trên in vivo. Chuột được sử dụng liều đẳng mol với các kháng thể đối chứng 3 (kháng thể đơn dòng IL23A) hoặc hợp chất E và được kích thích bằng IL23 người hai lần để gây viêm tai. Hai tư giờ sau khi tiêm lần cuối cùng, tai được thu gom và phân tích đối với chuột IL17A và chuột IL22 để đo tác dụng phong bế IL23 hữu ích. Hợp chất E duy trì tác dụng hữu ích trên in vivo so với kháng thể đối chứng 3 (kháng thể đơn dòng IL23A) trên cơ sở tiếp xúc cuối cùng và mức độ tác dụng. Kháng

thể đối chứng 3: hình vuông, hình tam giác và hình thoi rỗng. Hợp chất E: hình vuông, hình tam giác và hình thoi đặc. MW: khối lượng phân tử.

Fig.5 là chuỗi đồ thị và bảng thể hiện là hợp chất E vẫn giữ được tác dụng hữu ích đối với TNF trên in vivo. Chuột được sử dụng liều đẳng mol với kháng thể đối chứng 2 (kháng thể đơn dòng TNFα) hoặc hợp chất E và được kích thích bằng TNF người. Hai giờ sau khi kích thích, máu toàn phần được thu gom và huyết thanh được phân tích đối với chuột KC và chuột IL-6 để đo tác dụng phong bế hữu ích TNF. Hợp chất E duy trì tác dụng hữu ích trên in vivo đối với kháng thể kháng TNF trên cơ sở tiếp xúc cuối cùng và mức độ tác dụng. Kháng thể đối chứng 3: hình vuông, hình tam giác và hình thoi rỗng. Hợp chất E: hình vuông, hình tam giác và hình thoi đặc. MW: khối lượng phân tử.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được mô tả ở đây là các hỗn hợp liên kết với cả TNF-alpha (còn được gọi ở đây là TNF-α hoặc TNFa) và IL23A (còn được gọi ở đây là IL23p19 hoặc IL-23A). Đến nay, chưa có hợp chất được chấp thuận nào gắn đích cả TNF-alpha và IL23A. Đã có các nghiên cứu hạn chế về việc trung hòa đồng thời hai/nhiều chất trung gian gây viêm chính sử dụng phương pháp điều trị sinh học. Mặc dù các nghiên cứu này đã thất bại trong việc chỉ ra sự cải thiện về các kết quả lâm sàng được đo cho bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), liệu pháp điều trị hai chức năng gắn đích hỗn hợp này vẫn chưa được mô tả cho đến nay. Ngoài ra, các hỗn hợp này có thể làm tăng các tác dụng phụ, như nguy cơ nhiễm trùng (xem, ví dụ, Genovese, M.C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., và đồng tác giả (2004). *Arth. Rheum.* 50, 1412-9; Genovese, M.C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., và đồng tác giả (2004). *Arth. Rheum.* 50, 1412-9; *và* Weinblatt, M., Schiff, M., Goldman, A. Kremer, J., Luggen, M., và đồng tác giả (2007). *Ann. Rheum.Dis.66*, 228-34). Ngoài ra, các hợp chất đặc hiệu kép này rất khó được tạo ra, do các vấn đề liên quan đến độ tan (ví dụ, sự kết tụ) và độ ổn định (ví dụ, các đặc tính dược động học kém).

Ngạc nhiên là, các hợp chất được mô tả ở đây mà liên kết với cả TNF-alpha và IL23A đã được phát hiện ra là có các đặc tính tương tự hoặc được cải thiện so với các kháng thể đơn lẻ gắn đích IL23A hoặc TNF-alpha. Các hợp chất này cũng được phát

hiện ra là có đặc điểm dược động học thích hợp và hòa tan được ở các khoảng phù hợp với mục đích tạo liều. Ngoài ra, trong một số phương án, việc sử dụng một lần duy nhất có các ưu điểm so với việc sử dụng nhiều liều đơn do các tác dụng phụ của các liệu pháp đơn, và liều thấp hơn. Ngoài ra, trong một số phương án, đặc điểm CMC của các hợp chất thể hiện là các hợp chất có khả năng kết tụ thấp. Theo một khía cạnh, hợp chất được lấy làm ví dụ thể hiện khả năng kết tụ đặc biệt thấp. Cũng được chỉ ra là các cầu nối được tối ưu hóa để cải thiện độ ổn định và được ngăn chặn phản ứng cắt và đột biến YTE cải thiện ái lực Fc Rn. Các hợp chất được mô tả ở đây được cho là có một hoặc nhiều đặc điểm có lợi, ví dụ, tác dụng phụ giảm, độ an toàn và thuận tiện khi sử dụng tăng, thời gian bán thải tăng, ái lực liên kết tăng, hoặc tác dụng ức chế tăng, so với các phân tử kháng thể chuẩn, ví dụ, phân tử IgG hoặc đoạn liên kết kháng nguyên (Fab).

Theo đó, các khía cạnh của phần mô tả đề cập đến các hợp chất đặc hiệu với cả TNF-alpha và IL23A, cũng như các phương pháp sử dụng và sản xuất các hợp chất này.

Hợp chất

Các khía cạnh của phần mô tả này đề cập đến hợp chất đặc hiệu với cả TNF-alpha và IL23A. Trình tự protein được lấy làm ví dụ cho TNF-alpha và trình tự protein được lấy làm ví dụ cho IL23A được chỉ ra dưới đây.

>NP_000585.2 - TNF-alpha [Người hiện đại]
MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFG
VIGPQREEFPRDLSLI
SPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRD
NQLVVPSEGLYLIYSQVLF
KGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPI
YLGGVFQLEKGDRLSA
EINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL (SEQ ID NO: 144)

>NP_057668.1 – IL23A [Người hiện đại]
MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLV
GHMDLREEGDEETTNDVPH
IQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLH
ASLLGLSQLLQPEGH

HWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP (các axit amin từ 1-19 là trình tự tín hiệu được dự đoán) (SEQ ID NO: 145)

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai. Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (VL1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất, (ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (VH2) đặc hiệu với protein đích thứ hai; và (iii) vùng bản lề, vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) và vùng hằng định chuỗi nặng 3 (CH3). Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất còn chứa vùng hằng định chuỗi nặng 1 (CH1). Trong một số phương án, polypeptit thứ hai chứa: (i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (VL2) đặc hiệu với protein đích thứ hai; (ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (VH1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất này. Trong một số phương án, polypeptit thứ nhất này còn chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL).

Được hiểu là các vùng biến đổi và các vùng/vùng chức năng hằng định của polypeptit thứ nhất có thể theo trật tự bất kỳ và các vùng biến đổi và vùng/vùng chức năng hằng định (nếu có) của polypeptit thứ hai có thể theo trật tự bất kỳ. Nhiều cấu hình được lấy làm ví dụ cho các vùng/vùng chức năng trên polypeptit thứ nhất và thứ hai từ đầu cùng N đến đầu cùng C được thể hiện dưới đây.

Cấu hình polypeptit thứ nhất 1 : N-VL1-VH2-bản lề-CH2-CH3-C

Cấu hình polypeptit thứ nhất 2: N-VH2-VL1-bản lề-CH2-CH3-C

Cấu hình polypeptit thứ nhất 3: N-VL1-VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3-C

Cấu hình polypeptit thứ nhất 4: N-VH2-VL1-CHl-bản lề-CH2-CH3-C

Cấu hình polypeptit thứ hai 1 : N-VL2-VH1-C

Cấu hình polypeptit thứ hai 2: N-VH1-VL2-C

Cấu hình polypeptit thứ hai 3: N-VL2-VH1-CL-C

Cấu hình polypeptit thứ hai 4: N-VH1-VL2-CL-C

Cấu hình được lấy làm ví dụ của các hợp chất được thể hiện trong Fig. 1A và 1B. Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm polypeptit thứ nhất có cấu hình 1 và polypeptit thứ hai có cấu hình 1. Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm polypeptit thứ nhất có cấu hình 3 và polypeptit thứ hai có cấu hình 3.

Trong một số phương án, vùng biến đổi của polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai kết hợp với nhau để tạo thành vị trí liên kết cho protein đích thứ nhất và vị trí liên kết cho protein đích thứ hai. Trong một số phương án, VL1 của polypeptit thứ nhất và VH1 của polypeptit thứ hai kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ nhất và VL2 của polypeptit thứ hai và VH2 của polypeptit thứ nhất kết hợp để tạo thành vị trí liên kết gắn với protein đích thứ hai. Trong một số phương án, protein đích thứ nhất là TNF-alpha và protein đích thứ hai là IL23A. Trong các phương án khác, protein đích thứ nhất là IL23A và protein đích thứ hai là TNF-alpha. Được hiểu là thuật ngữ "thứ nhất" và "thứ hai" không ám chỉ về tầm quan trọng của mỗi protein đích.

Hỗn hợp trình tự được lấy làm ví dụ cho mỗi VL1, VH1, VL2, và VH2 được cung cấp dưới đây trong Bảng 1 và cũng trong Bảng 2A trong Ví dụ 1.

Bảng 1. Hỗn hợp các trình tự được lấy làm ví dụ cho VL1, VH1, VL2, và VH2.

Hỗn hợp số	**Trình tự VL1**	**Trình tự VH1**	**Trình tự VL2**	**Trình tự VH2**
1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7
2	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:1
3	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3
4	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:5
5	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:5
6	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3
7	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7
8	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7
9	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7
10	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:7

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm trình tự VL1 chứa chuỗi nhẹ thứ nhất CDR1, CDR2, và CDR3 và trình tự VH1 chứa chuỗi nặng thứ nhất CDR1, CDR2, và CDR3, trình tự VL2 chứa chuỗi nhẹ thứ hai CDR1, CDR2 và CDR3, và trình tự VH2 chứa chuỗi nặng thứ hai CDR1, CDR2, và CDR3. Trong một số phương án, các CDR này là các CDR của một hoặc nhiều trình tự VL1, VH1, VL2, và VH2 được cung cấp trong Bảng 1 hoặc Bảng 2A. Các trình tự CDR chuỗi nhẹ và chuỗi nặng

được lấy làm ví dụ cho các trình tự VL1, VH1, VL2, và VH2 đã cung cấp trong Bảng 1 được chỉ ra dưới đây:

Các CDR SEQ ID NO: 1: DYAMH (SEQ ID NO: 146) (CDR1), AITWNS GHIDYADSVEG (SEQ ID NO: 147) (CDR2), VSYLSTASSLDY (SEQ ID NO: 148) (CDR3)

Các CDR SEQ ID NO: 2: RASQGIRNYLA (SEQ ID NO: 149) (CDR1), AASTLQS (SEQ ID NO: 150) (CDR2), QRYNRAPYT (SEQ ID NO: 151) (CDR3)

Các CDR SEQ ID NO: 3 và SEQ ID NO: 5: SYAMH (SEQ ID NO: 152) (CDR1), FMSYDGSNKKYADSVKG (SEQ ID NO: 153) (CDR2), NYYYYGMDV (SEQ ID NO: 154) (CDR3)

Các CDR SEQ ID NO: 4 và SEQ ID NO: 6: RASQSVYSYLA (SEQ ID NO: 155) (CDR1), DASNRAT (SEQ ID NO: 156) (CDR2), QQRSNWPPFT (SEQ ID NO: 157) (CDR3)

Các CDR SEQ ID NO: 7: DQTIH (SEQ ID NO: 158) (CDR1), YIYPRDDSPKYNENFKG (SEQ ID NO: 159) (CDR2), PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO: 160) (CDR3)

Các CDR SEQ ID NO: 8: KASRDVAIAVA (SEQ ID NO: 161) (CDR1), WASTRHT (SEQ ID NO: 162) (CDR2), HQYSSYPFT (SEQ ID NO: 163) (CDR3)

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm VH1, VL1, VH2, và/hoặc VL2 chứa trình tự tương đồng ít nhất là 80% (ví dụ, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với trình tự được mô tả trong Bảng 1. "Tỉ lệ phần trăm tương đồng" của hai trình tự axit amin được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của Karlin và Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990, được cải biến như trong Karlin và Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993. Thuật toán này được đưa vào các chương trình NBLAST và XBLAST (phiên bản 2.0) của Altschul, và đồng tác giả J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990. Các tìm kiếm protein BLAST có thể được thực hiện với chương trình XBLAST, điểm=50, độ dài từ=3 để thu được các trình tự axit amin tương đồng với phân tử protein cần quan tâm. Khi các khoảng trống tồn tại giữa hai trình tự, BLAST có khoảng trống có thể được sử dụng như được mô tả trong Altschul và đồng tác giả, Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997. Khi sử dụng chương trình

BLAST và BLAST có khoảng trống, các tham số mặc định của các chương trình tương ứng (ví dụ, XBLAST và NBLAST) có thể được sử dụng.

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm VH1 , VL1 , VH2, và/hoặc VL2 chứa trình tự có một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) đột biến trong trình tự được mô tả trong Bảng 1. Các đột biến này có thể là các đột biến thế axit amin bảo tồn. Như được sử dụng ở đây, "đột biến thế axit amin bảo tồn" dùng để chỉ đột biến thế axit amin mà không làm thay đổi các đặc điểm về điện tích tương đối hoặc kích thước của protein mà đột biến thế axit amin này được tạo ra trong đó. Các đột biến thế axit amin bảo tồn bao gồm, ví dụ, các đột biến thế được tạo ra trong số các axit amin nằm trong các nhóm sau đây: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; và (g) E, D.

Các trình tự axit amin của vùng bản lề, CH2 và CH3 của hợp chất này (và tùy ý CH1 và CL, nếu hợp chất này chứa các vùng này) có thể thu được từ nguồn thích hợp bất kỳ, ví dụ, vùng hằng định của kháng thể như IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Trình tự axit amin của các vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, các trình tự được cung cấp trong cơ sở dữ liệu IMGT (www.imgt.org) hoặc tại www.vbase2.org/vbstat.php., cả hai nguồn này được đưa vào bằng cách viện dẫn. Trong một số phương án, các trình tự axit amin của CH2 và CH3 thu được từ IgG1 hoặc IgG4 (ví dụ, SEQ ID NO: 39 hoặc 37). Trong một số phương án, CL chứa trình tự axit amin của kappa CL hoặc lambda CL. Trong một số phương án, vùng bản lề chứa trình tự axit amin EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).

Trong một số phương án, CH2 và/hoặc CH3 của hợp chất này (và tùy ý CH1 và CL, nếu hợp chất này chứa các vùng này) có thể chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin khác biệt với CH2 hoặc CH3 kiểu hoang, ví dụ, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin trong IgG1 CH2 hoặc CH3 kiểu hoang hoặc một hoặc nhiều đột biến thế axit amin trong IgG4 CH2 hoặc CH3 kiểu hoang (SEQ ID NO: 39 cung cấp IgG1 kiểu hoang được lấy làm ví dụ). Các đột biến thế này đã được biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, US7704497, US7083784, US6821505, US 8323962, US6737056, và US7416727).

Trong một số phương án, CH2 chứa đột biến thế axit amin ở vị trí 234, 235, 252, 254, và/hoặc 256, được đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat cho kháng thể

thông thường (Kabat và đồng tác giả Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health và Human Services, 1991, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ). Được hiểu rằng toàn bộ các vị trí axit amin được mô tả ở đây dùng để chỉ cách đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat cho kháng thể thông thường. Trong một số phương án, CH2 bao gồm đột biến thế axit amin ở vị trí 252, 254, và/hoặc 256. Trong một số phương án, axit amin ở vị trí 252 là tyrosin, phenylalanin, serin, tryptophan, hoặc threonin. Trong một số phương án, axit amin ở vị trí 254 là threonin. Trong một số phương án, axit amin ở vị trí 254 là serin, arginin, glutamin, axit glutamic, hoặc axit aspartic. Trong một số phương án, CH2 chứa tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254 và axit glutamic ở vị trí 256 (được gọi ở đây là đột biến YTE). Trong một số phương án, CH2 chứa đột biến thế axit amin ở vị trí 234 và/hoặc 235. Trong một số phương án, CH2 chứa alanin ở vị trí 234 và alanin ở vị trí 235, còn được gọi ở đây là đột biến KO. Trong một số phương án, CH2 chứa tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254, axit glutamic ở vị trí 256, alanin ở vị trí 234 và alanin ở vị trí 235, còn được gọi ở đây là đột biến KO-YTE.

Trong một số phương án, một hoặc nhiều cầu nối có thể được sử dụng để nối các vùng chức năng/vùng với nhau trên polypeptit thứ nhất và/hoặc thứ hai. Ví dụ, polypeptit thứ nhất có thể chứa cầu nối giữa VL1 và VH2. Nếu polypeptit thứ nhất chứa CH1, polypeptit thứ nhất này có thể chứa cầu nối giữa VL1 hoặc VH2 (phụ thuộc vào cấu hình được thảo luận trên đây) và CH1 (ví dụ, VL1-cầu nối-CH1 hoặc VH2-cầu nối-CH1). Trong một ví dụ khác, polypeptit thứ hai có thể chứa cầu nối giữa VL2 và VH1. Nếu polypeptit thứ hai chứa thêm CL, polypeptit thứ hai này có thể chứa thêm cầu nối giữa VL2 hoặc VH1 (phụ thuộc vào cấu hình được thảo luận trên đây) và CL này (ví dụ, VL2-cầu nối-CL hoặc VH1-cầu nối-CL). Được hiểu rằng số lượng cầu nối bất kỳ có thể được sử dụng để nối một vùng chức năng hoặc vùng bất kỳ với một vùng chức năng hoặc vùng bất kỳ khác trên polypeptit thứ nhất và/hoặc số lượng cầu nối bất kỳ có thể được sử dụng để nối một vùng chức năng hoặc vùng bất kỳ với một vùng chức năng hoặc vùng bất kỳ khác trên polypeptit thứ hai.

Cầu nối thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này được đề xuất để sử dụng ở đây. Trong một số phương án, cầu nối này là cầu nối peptit. Trong một số phương án, cầu nối peptit này chứa ít nhất là hai axit amin, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc

nhiều axit amin. Trong một số phương án, cầu nối peptit này không dài hơn 50, 40, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, hoặc 2 axit amin. Trong một số phương án, cầu nối peptit này dài từ 2 đến 50, 2 đến 40, 2 đến 30, 2 đến 20, 2 đến 10, 2 đến 9, 2 đến 8, 2 đến 7, hoặc 2 đến 6 axit amin. Trong một số phương án, cầu nối peptit này chứa trình tự axit amin GGGSGGG (SEQ ID NO:9), LGGGSG (SEQ ID NO:10), FNRGES (SEQ ID NO:11), VEPKSS (SEQ ID NO:12), hoặc kết hợp của chúng. Trong một số phương án, cầu nối peptit này có thể chứa nhiều bản sao của trình tự cầu nối, ví dụ, nhiều bản sao của trình tự GGGSGGG (SEQ ID NO:9), LGGGSG (SEQ ID NO:10), FNRGES (SEQ ID NO:11), VEPKSS (SEQ ID NO:12), hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất và hai polypeptit thứ hai. Trong một số phương án, CH2 và CH3 của một trong số các polypeptit thứ nhất kết hợp với CH2 và CH3 của polypeptit thứ nhất còn lại để tạo thành phân tử hóa trị bốn (ví dụ, hai polypeptit thứ nhất dime hóa bằng cách kết hợp giữa các vùng chức năng CH2 và CH3 tương ứng của chúng để tạo thành phân tử hóa trị bốn chứa hai vị trí liên kết đặc hiệu với protein đích thứ nhất và hai vị trí liên kết đặc hiệu với protein đích thứ hai). Nếu polypeptit thứ nhất bao gồm thêm vùng chức năng CH1, thì vùng chức năng CH1 này cũng có thể tham gia vào việc tạo thành phân tử hóa trị bốn (ví dụ, hai polypeptit thứ nhất dime hóa bằng cách kết hợp giữa các vùng chức năng CH1, CH2 và CH3 tương ứng của chúng để tạo thành phân tử hóa trị bốn chứa hai vị trí liên kết cho protein đích thứ nhất và hai vị trí liên kết cho protein đích thứ hai). Trong một số phương án, hai polypeptit thứ nhất được liên kết với nhau qua ít nhất là một liên kết disulfua.

Cũng được đề xuất ở đây là các hợp chất khác mà cạnh tranh liên kết với một hợp chất như được mô tả ở đây, ví dụ, hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với một hợp chất như được mô tả ở đây để liên kết với TNF-alpha và IL23A. Trong một số phương án, hợp chất thử nghiệm này có thể có sự tương đồng trình tự ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với một hợp chất như được mô tả ở đây. Sự liên kết cạnh tranh có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, cân bằng liên kết, ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc quang phổ.

Trong một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây liên kết đặc hiệu với cả TNF-alpha và IL23A. Hợp chất mà "liên kết đặc hiệu" với kháng nguyên hoặc epitop là thuật ngữ đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và các phương pháp để xác định liên kết đặc hiệu này cũng được biết rõ trong lĩnh vực này. Một phân tử được cho là thể hiện "sự liên kết đặc hiệu" nếu nó phản ứng hoặc kết hợp thường xuyên hơn, nhanh hơn, trong khoảng thời gian dài hơn và/hoặc với ái lực mạnh hơn với kháng nguyên đích cụ thể so với phản ứng hoặc sự kết hợp của nó với các đích khác. Hợp chất "liên kết đặc hiệu" với kháng nguyên đích hoặc epitop nếu nó liên kết với ái lực mạnh hơn, dễ dàng hơn, và/hoặc với khoảng thời gian dài hơn so với khi nó liên kết với các chất khác. Ví dụ, hợp chất mà liên kết đặc hiệu (hoặc ưu tiên) với kháng nguyên (ví dụ, TNF-alpha hoặc IL23A) hoặc epitop kháng nguyên của nó là hợp chất liên kết với kháng nguyên đích này với ái lực lớn hơn, dễ dàng hơn, và/hoặc với khoảng thời gian dài hơn so với khi nó liên kết với kháng nguyên khác hoặc các epitop khác trong cùng một kháng nguyên. Cũng được hiểu bằng cách đọc định nghĩa này là, ví dụ, hợp chất mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích thứ nhất có thể có hoặc không liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với một kháng nguyên đích thứ hai. Như vậy, "liên kết đặc hiệu" hoặc "liên kết ưu tiên" không nhất thiết phải là (mặc dù nó có thể bao gồm) liên kết loại trừ. Nói chung, nhưng không nhất thiết, liên kết phải có nghĩa là liên kết ưu tiên. Trong một số ví dụ, hợp chất "liên kết đặc hiệu" với kháng nguyên đích hoặc epitop của nó có thể không liên kết với kháng nguyên khác hoặc epitop khác trong cùng một kháng nguyên.

Trong một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có ái lực liên kết thích hợp với TNF-alpha và IL23 hoặc các eptitop kháng nguyên của nó. Như được sử dụng ở đây, "ái lực liên kết" dùng để chỉ hằng số kết hợp biểu kiến hoặc K_A. K_A là nghịch đảo của hằng số phân ly (K_D). Hợp chất được mô tả ở đây có thể có ái lực liên kết (K_D) ít nhất là 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}, 10^{-10}, 10^{-11}, 10^{-12} M hoặc thấp hơn đối với một hoặc cả hai kháng nguyên đích hoặc epitop kháng nguyên. Ái lực liên kết tăng tương ứng với K_D giảm. Trong một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có ái lực liên kết (K_D) ít nhất là 10^{-11}M hoặc thấp hơn đối với một hoặc cả hai kháng nguyên đích hoặc epitop kháng nguyên. Ái lực liên kết cao hơn của một hợp chất đối với kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai so với kháng nguyên thứ ba có thể được chỉ ra bởi

K_A (hoặc giá trị số K_D nhỏ hơn) cho liên kết với kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai cao hơn so với K_A (hoặc giá trị số K_D) cho liên kết với kháng nguyên thứ ba. Trong các trường hợp này, hợp chất có tính đặc hiệu với kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai (ví dụ, protein thứ nhất có cấu hình thứ nhất hoặc tương tự của nó và protein thứ hai có cấu hình thứ nhất hoặc tương tự của nó) so với kháng nguyên thứ ba (ví dụ, cùng là protein thứ nhất hoặc thứ hai này ở cấu hình thứ hai hoặc tương tự của nó; hoặc protein thứ ba). Các khác biệt về ái lực liên kết (ví dụ, đối với tính đặc hiệu hoặc các so sánh khác) có thể ít nhất là 1,5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37.5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10.000 hoặc 10^5 lần.

Ái lực liên kết (hoặc tính đặc hiệu liên kết) có thể được xác định bằng nhiều phương pháp bao gồm, phương pháp cân bằng liên kết, ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt, hoặc quang phổ (ví dụ, bằng cách sử dụng thử nghiệm huỳnh quang). Các điều kiện được lấy làm ví dụ để đánh giá ái lực liên kết là trong đệm HBS-P (10mM HEPES độ pH=7,4, 150mM NaCl, 0,005% (v/v) chất hoạt động bề mặt P20). Các kỹ thuật này có thể được sử dụng để đo nồng độ của protein liên kết đã liên kết dưới dạng hàm số theo nồng độ protein đích. Nồng độ của protein liên kết đã liên kết ([đã liên kết]) tương quan với nồng độ của protein đích tự do ([Tự do]) và nồng độ của các vị trí liên kết cho protein liên kết trên đích này trong đó (N) là số lượng vị trí liên kết cho mỗi phân tử đích theo phương trình sau đây:

[Đã liên kết] = [N][Tự do]/(Kd+[Tự do])

Mặc dù vậy, không luôn luôn nhất định phải xác định chính xác K_A, vì đôi khi chỉ cần đo định lượng ái lực, ví dụ, được xác định bằng cách sử dụng phương pháp như ELISA hoặc phân tích FACS, tỉ lệ với K_A, và do đó có thể được sử dụng cho các so sánh, như xác định xem ái lực cao hơn có phải là, ví dụ, cao hơn 2 lần hay không, để đo định lượng ái lực, hoặc suy ra ái lực, ví dụ, bằng hoạt tính trong thử nghiệm chức năng, ví dụ, thử nghiệm in vitro hoặc in vivo.

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai như được xác định trong Bảng 2A. Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm:

(i) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34;

(xii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36;

(xiii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:44 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:45;

(xiv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:46 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:47;

(xv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:48 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:49;

(xvi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:50 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:51 ;

(xvii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:52 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:53;

(xviii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:54 và polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin of SEQ ID NO:55;

(xix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:56 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:57;

(xx) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:58 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:59;

(xxi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:60 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:61;

(xxii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:62 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:63;

(xxiii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:64 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:65;

(xxiv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:66 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:67;

(xxv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:68 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:69;

(xxvi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:70 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:71;

(xxvii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:72 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:73;

(xxviii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:74 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:75;

(xxix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:76 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:77;

(xxx) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:78 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:79;

(xxxi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:81;

(xxxii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:82 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:83;

(xxxiii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:84 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:85;

(xxxiv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:86 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:87;

(xxxv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:88 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:89;

(xxxvi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:90 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:91;

(xxxvii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:92 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:93;

(xxxviii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:94 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:95;

(xxxix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:96 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:97;

(xl) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:98 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:99;

(xli) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:100 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:101;

(xlii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:102 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:103;

(xliii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 104 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105;

(xliv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:106 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:107;

(xlv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:108 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:109;

(xlvi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:110 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:111;

(xlvii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:112 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:113;

(xlviii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:114 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:115;

(xlix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:116 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:117;

(l) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:118 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:119;

(li) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:120 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:121;

(lii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:122 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:123;

(liii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:124 và polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:125;

(liv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:126 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:127;

(lv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:128 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:129;

(lvi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:130 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:131;

(lvii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:132 và polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:133;

(lviii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:134 và polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:135;

(lix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:136 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:137;

(lx) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO :138 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:139;

(lxi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:140 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:141; hoặc

(lxii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:142 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:143.

Trong một số phương án, hợp chất này bao gồm:

(i) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34; hoặc

(xii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36.

Quy trình sản xuất hợp chất, axit nucleic, vectơ và tế bào

Các khía cạnh của phần mô tả này cũng bao gồm các axit nucleic mã hóa các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây (ví dụ, polypeptit thứ nhất hoặc thứ hai được mô tả ở đây), mà có thể được mã hóa cùng nhau hoặc riêng

biệt. Các polynucleotit mã hóa các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây có thể thu được, và trình tự nucleotit của các polynucleotit này được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này.

Trong một số phương án, axit nucleic này được chứa trong vectơ, như vectơ biểu hiện. Trong một số phương án, vectơ này chứa trình tự khởi động được liên kết hoạt động với axit nucleic này.

Nhiều trình tự khởi động khác nhau có thể được sử dụng để biểu hiện các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự khởi động sớm qua trung gian cytomegalovirut (CMV), LTR virut như LTR virut sacom Rous, HIV-LTR, HTLV-1 LTR, trình tự khởi động sớm virut simian 40 (SV40), trình tự khởi động E. coli lac UV5, và trình tự khởi động herpes simplex tk virut.

Trình tự khởi động điều hòa được cũng có thể được sử dụng. Các trình tự khởi động điều hòa được này bao gồm các trình tự sử dụng gen ức chế lac từ E. coli làm yếu tố điều hòa phiên mã để điều hòa sự phiên mã của các trình tự khởi động tế bào động vật có vú mang vùng vận hành lac [Brown, M. và đồng tác giả, Cell, 49:603-612 (1987)], các trình tự này sử dụng gen ức chế tetraxyclin (tetR) [Gossen, M., và Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551 (1992); Yao, F. và đồng tác giả, Human Gene Therapy, 9: 1939-1950 (1998); Shockelt, P., và đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)]. Các hệ thống khác bao gồm dime FK506, VP16 hoặc p65 sử dụng astradiol, RU486, diphenol murisleron, hoặc rapamyxin. Các hệ có thể cảm ứng là sẵn có từ Invitrogen, Clontech và Ariad.

Các trình tự khởi động điều hòa được mà bao gồm gen ức chế với operon có thể được sử dụng. Trong một phương án, gen ức chế lac từ Escherichia coli có thể có tác dụng như là chất điều hòa phiên mã để điều hòa sự phiên mã của các trình tự khởi động tế bào động vật có vú mang vùng vận hành lac [M. Brown và đồng tác giả, Cell, 49:603-612 (1987)]; Gossen và Bujard (1992); [M. Gossen và đồng tác giả, Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)] kết hợp với gen ức chế tetraxyclin (tetR) cùng với chất hoạt hóa phiên mã (VP 16) để tạo ra protein dung hợp chất hoạt hóa phiên mã tế bào động vật có vú tetR, tTa (tetR-VP 16), với trình tự khởi động nhỏ nhất mang tetO thu được từ trình tự khởi động sớm chủ yếu qua trung gian cytomegalovirut người

(hCMV) để tạo ra hệ thống vận hành tetR-tet để điều khiển sự biểu hiện gen ở tế bào động vật có vú. Trong một phương án, gen chuyển cảm ứng được bằng tetraxyclin được sử dụng (Yao và đồng tác giả, Human Gene Therapy; Gossen và đồng tác giả, Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992); Shockett và đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)).

Ngoài ra, vectơ này có thể chứa, ví dụ, một số hoặc toàn bộ các trình tự sau: gen đánh dấu lựa chọn được, như gen neomyxin để chọn lọc yếu tố chuyển nhiễm ổn định hoặc tạm thời ở tế bào động vật có vú; trình tự tăng cường/khởi động từ gen trung gian sớm của CMV người cho các mức phiên mã cao; các tín hiệu kết thúc phiên mã và các tín hiệu xử lý ARN từ SV40 cho độ ổn định mARN; các gốc sao chép SV40 polyoma và ColEl cho sự sao chép thể bổ sung chính xác; vị trí liên kết ribosom bên trong (IRESes), nhiều vị trí tách dòng toàn diện; và các trình tự khởi động T7 và SP6 ARN để phiên mã in vitro ARN có nghĩa và đối nghĩa. Các vectơ thích hợp và các quy trình sản xuất các vectơ chứa gen chuyển đã được biết rõ và có sẵn trong lĩnh vực này.

Vectơ biểu hiện chứa axit nucleic có thể được chuyển sang tế bào vật chủ bằng các kỹ thuật thông thường (ví dụ, điện di, chuyển nhiễm liposom, và kết tủa canxi phosphat) và các tế bào đã chuyển nhiễm sau đó được nuôi cấy bằng các kỹ thuật thông thường để tạo ra các hợp chất được mô tả ở đây. Trong một số phương án, sự biểu hiện của các hợp chất được mô tả ở đây được điều hòa bằng trình tự khởi động cấu thành, cảm ứng được hoặc đặc hiệu mô.

Các tế bào chủ được sử dụng để biểu hiện các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây có thể là tế bào vi khuẩn như *Escherichia coli*, hoặc, tốt hơn nếu là tế bào nhân chuẩn. Cụ thể là, tế bào động vật có vú, như tế bào trứng của chuột đồng Trung Quốc (CHO), kèm theo vectơ như yếu tố trình tự khởi động gen trung gian sớm chính từ cytomegalovirut người là hệ biểu hiện hiệu quả cho các globulin miễn dịch (Foecking và đồng tác giả (1986) "Powerful và Versatile Enhancer-Promoter Unit For Mammalian Expression Vectors," Gene 45: 101-106; Cockett và đồng tác giả (1990) "High Level Expression Of Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases In Chinese Hamster Ovary Cells Using Glutamine Synthetase Gene Amplification," Biotechnology 8:662-667).

Nhiều hệ vectơ biểu hiện-vật chủ có thể được sử dụng để biểu hiện các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây. Các hệ biểu hiện vật chủ này là các phương tiện mà nhờ đó các trình tự mã hóa của các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây có thể được tạo ra và sau đó được tinh chế, chúng cũng là các tế bào mà có thể, khi được biến nạp hoặc chuyển nhiễm với trình tự nucleotit mã hóa thích hợp, biểu hiện tại chỗ các hợp chất được mô tả ở đây. Các hệ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các vi sinh vật như vi khuẩn (ví dụ, *E. coli* và *B. subtilis*) được biến nạp với ADN thể thực khuẩn tái tổ hợp, vectơ biểu hiện ADN plasmit hoặc ADN cosmit chứa các trình tự mã hóa các hợp chất được mô tả ở đây; nấm men (ví dụ, *Saccharomyces pichia*) được biến nạp với vectơ biểu hiện nấm men tái tổ hợp chứa trình tự mã hóa các hợp chất được mô tả ở đây; hệ tế bào côn trùng được gây nhiễm bằng các vectơ biểu hiện virut tái tổ hợp (ví dụ, baclovirut) chứa trình tự mã hóa các hợp chất được mô tả ở đây; hệ tế bào thực vật được gây nhiễm bằng các vectơ biểu hiện virut tái tổ hợp (ví dụ, virut khảm xúp lơ (CaMV) và virut khảm thuốc lá (TMV) hoặc được biến nạp với các vectơ biểu hiện plasmit tái tổ hợp (ví dụ, plasmit Ti) chứa trình tự mã hóa các phân tử hợp chất được mô tả ở đây; hoặc các hệ tế bào động vật có vú (ví dụ, các tế bào COS, CHO, BHK, 293, 293T, 3T3, các tế bào lympho (xem Patent Mỹ số 5.807.715), tế bào Per C.6 (tế bào võng mạc người được phát triển bởi Crucell) mang các cấu trúc biểu hiện tái tổ hợp chứa các trình tự khởi động thu được từ bộ gen của tế bào động vật có vú (ví dụ, trình tự khởi động metallothionein) hoặc từ các virut động vật có vú (ví dụ, trình tự khởi động muộn adenovirut; trình tự khởi động virut bệnh đậu mùa 7.5K).

Trong hệ vi khuẩn, một số lượng lớn vectơ biểu hiện có thể được lựa chọn một cách thuận lợi tùy theo ứng dụng dự kiến cho hợp chất đang được biểu hiện. Ví dụ, khi một lượng lớn protein này cần được sản sinh, để tạo ra các dược phẩm chứa các hợp chất được mô tả ở đây, các vectơ điều khiển sự biểu hiện mức độ cao các sản phẩm protein dung hợp mà dễ dàng được tinh chế có thể được mong muốn. Các vectơ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vectơ biểu hiện *E. coli* pUR278 (Ruther và đồng tác giả (1983) "Easy Identification Of cDNA Clones," EMBO J. 2: 1791-1794), trong đó trình tự mã hóa này có thể được nối riêng vào vectơ trong khung với vùng mã hóa lac Z nhờ đó protein dung hợp được sản sinh ra; các vectơ pIN (Inouye và đồng tác giả

(1985) "Up-Promoter Mutations In The lpp Gene Of Escherichia Coli," Nucleic Acids Res. 13:3101-3110; Van Heeke và đồng tác giả (1989) "Expression Of Human Asparagine Synthetase In Escherichia Coli," J. Biol. Chem. 24:5503-5509); và tương tự. Các vectơ pGEX cũng có thể được sử dụng để biểu hiện các polypeptit ngoại lai như các protein dung hợp với glutathione S-transferaza (GST). Nói chung, các protein dung hợp này hòa tan được và có thể dễ dàng được tinh chế từ các tế bào đã dung giải bằng cách hấp thụ và liên kết với các hạt chất nền glutathion-agaroza sau đó rửa giải với sự có mặt của glutathion tự do. Các vectơ pGEX được thiết kế để chứa thrombin hoặc vị trí cắt bằng proteaza yếu tố Xa nhờ đó sản phẩm gen đích tách dòng có thể được giải phóng từ gốc GST.

Trong hệ côn trùng, virut đa diện nhân Autographa californica (AcNPV) được sử dụng để biểu hiện các gen ngoại lai. Virut này sống trong các tế bào Spodoptera frugiperda. Trình tự mã hóa này có thể được tách dòng riêng vào các vùng không thiết yếu (ví dụ, gen polyhedrin) của virut này và được đặt dưới sự kiểm soát của trình tự khởi động AcNPV (ví dụ, trình tự khởi động polyhedrin).

Trong tế bào vật chủ là động vật có vú, nhiều hệ biểu hiện dựa trên virut có thể được sử dụng. Trong các trường hợp, trong đó adenovirut được sử dụng làm vectơ biểu hiện, trình tự mã hóa cần quan tâm có thể được nối vào phức hợp điều khiển phiên mã/dịch mã adenovirut, ví dụ, trình tự khởi động muộn và trình tự dẫn ba phần. Sau đó gen khảm này có thể được gắn xen vào bộ gen adenovirut bằng kỹ thuật tái tổ hợp in vitro hoặc in vivo. Sự gắn xen vào vùng không thiết yếu của bộ gen virut này (ví dụ, vùng E1 hoặc E3) sẽ tạo ra virut tái tổ hợp có thể sống sót và có khả năng biểu hiện phân tử globulin miễn dịch trong vật chủ được gây nhiễm (ví dụ, xem Logan và đồng tác giả (1984) "Adenovirus Tripartite Leader Sequence Enhances Translation Of mRNAs Late After Infection," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 :3655-3659). Các tín hiệu khởi đầu đặc hiệu cũng có thể là cần thiết để dịch mã hiệu quả các trình tự mã hóa kháng thể đã được gắn xen. Các tín hiệu này bao gồm codon khởi đầu ATG và các trình tự liền kề. Ngoài ra, codon khởi đầu này phải nằm trong pha với khung đọc có trình tự mã hóa mong muốn để đảm bảo dịch mã toàn bộ trình tự gắn xen. Các tín hiệu điều khiển dịch mã ngoại sinh và các codon khởi đầu này có thể có nhiều nguồn gốc khác nhau, cả tự nhiên và tổng hợp. Hiệu quả biểu hiện có thể được tăng cường bằng

cách đưa vào yếu tố tăng cường phiên mã thích hợp, yếu tố kết thúc phiên mã, v.v... (xem Bitter và đồng tác giả (1987) "Expression và Secretion Vectors For Yeast," Methods in Enzymol. 153:516-544).

Ngoài ra, dòng tế bào chủ có thể được lựa chọn mà điều biến sự biểu hiện của các trình tự gắn xen này, hoặc cải biến và xử lý sản phẩm di truyền theo cách cụ thể mong muốn. Các biến đổi này (ví dụ, glycosyl hóa) và việc xử lý (ví dụ, cắt) các sản phẩm protein có thể là quan trọng đối với chức năng của protein. Ví dụ, trong một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được biểu hiện dưới dạng một sản phẩm di truyền duy nhất (ví dụ, dưới dạng mạch polypeptit đơn, nghĩa là, dưới dạng tiền chất polyprotein), cần cắt bằng cách phân giải protein nhờ các cơ chế tế bào tự nhiên hoặc tái tổ hợp để tạo ra các polypeptit riêng biệt của các hợp chất được mô tả ở đây. Do đó, phần mô tả này bao gồm thao tác di truyền trình tự axit nucleic để mã hóa phân tử tiền chất polyprotein chứa các polypeptit của các hợp chất được mô tả ở đây, mà bao gồm các trình tự mã hóa có khả năng điều khiển sự cắt sau dịch mã tiền chất polyprotein này. Sự cắt sau dịch mã tiền chất polyprotein này tạo ra các polypeptit của các hợp chất được mô tả ở đây. Sự cắt sau dịch mã phân tử tiền chất chứa các polypeptit của các hợp chất được mô tả ở đây có thể xảy ra trên in vivo (nghĩa là, trong tế bào chủ bằng các cơ chế/hệ tế bào tự nhiên hoặc tái tổ hợp, ví dụ, cắt furin ở vị trí thích hợp) hoặc có thể xảy ra trên in vitro (ví dụ, ủ chuỗi polypeptit này trong chế phẩm chứa proteaza hoặc peptidaza có hoạt tính đã biết và/hoặc trong chế phẩm có các điều kiện hoặc chất thử đã được biết là thuận lợi cho tác dụng phân giải protein mong muốn). Việc tinh chế và biến đổi protein tái tổ hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực này nên thiết kế của tiền chất polyprotein có thể bao gồm nhiều phương án dễ dàng được biết rõ bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này. Các proteaza hoặc peptidaza đã biết bất kỳ trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để cải biến phân tử tiền chất này như đã được mô tả, ví dụ, thrombin hoặc yếu tố Xa (Nagai và đồng tác giả (1985) "Oxygen Binding Properties Of Human Mutant Hemoglobins Synthesized In Escherichia Coli," Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82:7252-7255, và được xem lại trong Jenny và đồng tác giả (2003) "A Critical Review Of The Methods For Cleavage Of Fusion Proteins With Thrombin và Factor Xa," Protein Expr. Purif. 31 : 1-11, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ)), enterokinaza (Collins-Racie

và đồng tác giả (1995) "Production Of Recombinant Bovine Enterokinase Catalytic Subunit In Escherichia Coli Using The Novel Secretory Fusion Partner DsbA," Biotechnology 13:982-987 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ)), furin, và AcTEV (Parks và đồng tác giả (1994) "Release Of Proteins và Peptides From Fusion Proteins Using A Recombinant Plant Virus Proteinase," Anal. Biochem. 216:413-417 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ)) và proteaza virut gây bệnh chân tay miệng C3.

Các tế bào vật chủ khác nhau có các cơ chế riêng và đặc hiệu để xử lý sau dịch mã và cải biến các protein và sản phẩm di truyền. Các dòng tế bào thích hợp hoặc các hệ vật chủ có thể được lựa chọn để đảm bảo cải biến và xử lý đúng protein ngoại lai được biểu hiện. Với mục đích này, các tế bào chủ nhân chuẩn có bộ máy tế bào để xử lý thích hợp bản sao gốc, glycosyl hóa, và phosphoryl hóa sản phẩm di truyền có thể được sử dụng. Các tế bào chủ động vật có vú này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, CHO, VERY, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 293T, 3T3, WI38, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 và T47D, CRL7030 và Hs578Bst.

Để sản sinh lâu dài, hiệu suất cao protein tái tổ hợp, sự biểu hiện ổn định được ưu tiên hơn. Ví dụ, các dòng tế bào biểu hiện ổn định các hợp chất được mô tả ở đây có thể được thao tác di truyền. Không cần sử dụng các vectơ biểu hiện chứa gốc sao chép virut, các tế bào chủ có thể được biến nạp bằng ADN được điều khiển bằng các yếu tố điều khiển biểu hiện thích hợp (ví dụ, trình tự khởi động, yếu tố tăng cường, các trình tự, yếu tố kết thúc phiên mã, các vị trí polyadenyl hóa, v.v...), và chất đánh dấu lựa chọn được. Sau khi đưa vào ADN ngoại lai, các tế bào đã thao tác di truyền có thể được nuôi trong 1-2 ngày trong môi trường được làm giàu, và sau đó được chuyển sang môi trường chọn lọc. Chất đánh dấu lựa chọn được trong plasmit tái tổ hợp gây ra sự kháng lại việc chọn lọc và cho phép tế bào tích hợp ổn định plasmit vào nhiễm sắc thể của chúng và phát triển để tạo ra các foci (là các tế bào khu trú khác biệt về mặt mô hóa học với các tế bào xung quanh) có thể được tách dòng và phát triển thành các dòng tế bào. Phương pháp này có thể được sử dụng có lợi để thao tác di truyền dòng tế bào biểu hiện các hợp chất được mô tả ở đây. Các dòng tế bào đã thao tác di truyền này có thể đặc biệt hữu ích để sàng lọc và đánh giá các hợp chất mà tương tác trực tiếp hoặc gián tiếp với các hợp chất được mô tả ở đây.

Nhiều hệ thống chọn lọc có thể được sử dụng, bao gồm nhưng không giới hạn ở thymidin kinaza của virut herpes simplex (Wigler và đồng tác giả (1977) "Transfer Of Purified Herpes Virus Thymidine Kinase Gene To Cultured Mouse Cells," Cell 11: 223-232), hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (Szybalska và đồng tác giả (1992) "Use Of The HPRT Gene And The HAT Selection Technique In DNA-Mediated Transformation Of Mammalian Cells First Steps Toward Developing Hybridoma Techniques And Gene Therapy," Bioessays 14: 495-500), và adenin phosphoribosyltransferaza (Lowy và đồng tác giả (1980) "Isolation Of Transforming DNA: Cloning The Hamster aprt Gene," Cell 22: 817-823) các gen có thể được sử dụng lần lượt trong các tế bào tk, hgprt hoặc aprt. Ngoài ra, tính kháng thuốc chống chuyển hóa có thể được sử dụng làm cơ sở để chọn lọc cho các gen sau đây: dhfr, gây ra tính kháng methotrexat (Wigler và đồng tác giả (1980) "Transformation Of Mammalian Cells With An Amplifiable Dominant-Acting Gene," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:3567-3570; O'Hare và đồng tác giả (1981) "Transformation Of Mouse Fibroblasts To Methotrexate Resistance By A Recombinant Plasmid Expressing A Prokaryotic Dihydrofolate Reductase," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 1527-1531); gpt, gây ra tính kháng axit mycophenolic (Mulligan và đồng tác giả (1981) "Selection For Animal Cells That Express The Escherichia coli Gene Coding For Xanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 2072-2076); neo, gây ra tính kháng aminoglycosit G-418 (Tolstoshev (1993) "Gene Therapy, Concepts, Current Trials And Future Directions," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596; Mulligan (1993) "The Basic Science Of Gene Therapy," Science 260:926-932; và Morgan và đồng tác giả (1993) "Human Gene Therapy," Ann. Rev. Biochem. 62:191-217) và hygro, gây ra tính kháng hygromyxin (Santerre và đồng tác giả (1984) "Expression Of Prokaryotic Genes For Hygromycin B And G418 Resistance As Dominant-Selection Markers In Mouse L Cells," Gene 30:147-156). Các phương pháp phổ biến đã được biết trong lĩnh vực này về công nghệ ADN tái tổ hợp mà có thể được sử dụng đã được mô tả trong Ausubel và đồng tác giả (eds.), 1993, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY; Kriegler, 1990, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY; và trong các Chương 12 và 13, Dracopoli và đồng tác giả (eds), 1994, Current Protocols in

Human Genetics, John Wiley & Sons, NY.; Colberre-Garapin và đồng tác giả (1981) "A New Dominant Hybrid Selective Marker For Higher Eukaryotic Cells," J. Mol. Biol. 150:1-14.

Mức độ biểu hiện của các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các polypeptit được mô tả ở đây có thể được tăng cường bằng kỹ thuật khuếch đại vectơ (xem lại trong Bebbington và Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987). Khi gen đánh dấu trong hệ vectơ biểu hiện hợp chất được mô tả ở đây có thể khuếch đại được, sự tăng nồng độ chất ức chế có mặt trong môi trường nuôi cấy tế bào chủ sẽ làm tăng số lượng bản sao của gen đánh dấu này. Vì vùng được khuếch đại được liên kết với trình tự nucleotit của hợp chất được mô tả ở đây hoặc polypeptit được mô tả ở đây, nên sự sản sinh polypeptit này cũng sẽ được tăng cường (Crouse và đồng tác giả (1983) "Expression And Amplification Of Engineered Mouse Dihydrofolate Reductase Minigenes," Mol. Cell. Biol. 3:257-266).

Tế bào chủ này có thể được đồng chuyển nhiễm với hai vectơ biểu hiện, vectơ thứ nhất mã hóa polypeptit thứ nhất của hợp chất được mô tả ở đây và vectơ thứ hai mã hóa polypeptit thứ hai của hợp chất được mô tả ở đây. Hai vectơ này có thể chứa các gen đánh dấu chọn lọc được giống nhau cho phép biểu hiện tương đương cả hai polypeptit. Nếu không, một vectơ duy nhất có thể được sử dụng mã hóa cả hai polypeptit. Các trình tự mã hóa các polypeptit của các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa cADN hoặc ADN bộ gen.

Khi hợp chất được mô tả ở đây hoặc polypeptit được mô tả ở đây đã được biểu hiện tái tổ hợp, nó có thể được tinh chế bằng phương pháp bất kỳ đã được biết trong lĩnh vực này để tinh chế các polypeptit, polyprotein hoặc kháng thể (ví dụ, tương tự như các sơ đồ tinh chế kháng thể dựa vào tính chọn lọc kháng nguyên) ví dụ, bằng kỹ thuật sắc ký (ví dụ, trao đổi ion, ái lực, đặc biệt là nhờ ái lực với kháng nguyên đặc hiệu (tùy ý sau khi chọn lọc Protein A mà tại đó hợp chất này chứa vùng chức năng Fc (hoặc một phần của nó)), và sắc ký cột định cỡ), ly tâm, chênh lệch độ tan, hoặc bằng kỹ thuật chuẩn khác bất kỳ để tinh chế các polypeptit hoặc các kháng thể.

Các khía cạnh khác của phần mô tả đề cập đến tế bào chứa axit nucleic được mô tả ở đây hoặc vectơ được mô tả ở đây. Tế bào này có thể là tế bào nhân chuẩn hoặc

tiền nhân. Trong một số phương án, tế bào này là tế bào của động vật có vú. Các loại tế bào điển hình được mô tả ở đây.

Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất được mô tả ở đây hoặc polypeptit được mô tả ở đây (ví dụ, polypeptit thứ nhất hoặc polypeptit thứ hai), quy trình này bao gồm thu được tế bào đã mô tả ở đây và biểu hiện axit nucleic đã mô tả ở đây trong tế bào này. Trong một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước phân lập và tinh chế hợp chất được mô tả ở đây hoặc polypeptit được mô tả ở đây.

Phương pháp điều trị và các chế phẩm để sử dụng làm thuốc

Các khía cạnh khác của phần mô tả này đề cập đến phương pháp điều trị và các chế phẩm để sử dụng làm thuốc. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất được sử dụng cho các phương pháp này và các chế phẩm này là các ví dụ bao gồm:

(i) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34; or

(xii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36.

Trong một số phương án, phương pháp điều trị này hoặc việc sử dụng này là phương pháp điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm hoặc ứng dụng trong phương pháp này. Trong một số phương án, phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất được mô tả ở đây hoặc dược phẩm chứa hợp chất này cho đối tượng, ví dụ, đối tượng đang mắc hoặc có nguy cơ bị mắc bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm.

Đối tượng cần được điều trị bằng phương pháp đã mô tả ở đây có thể là động vật có vú, tốt hơn, nếu là người. Các động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật nuôi trong nông trại, động vật được huấn luyện chơi thể thao, vật nuôi làm cảnh, linh trưởng, ngựa, chó, mèo, và chuột. Đối tượng là người cần được điều trị có thể là người đang mắc, có nguy cơ mắc, hoặc bị nghi ngờ mắc bệnh. Đối tượng mắc bệnh có thể được nhận biết bằng quy trình kiểm tra y tế thông thường, ví dụ, kiểm tra sức khỏe, xét nghiệm trong phòng thí nghiệm, xét nghiệm chức năng cơ quan, quét CT, hoặc siêu âm. Đối tượng bị nghi ngờ mắc bất kỳ trong số các bệnh này có thể thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh này. Các dấu hiệu và triệu chứng của các bệnh này, ví dụ, bệnh tự miễn và bệnh viêm, đã được biết rõ đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này. Đối tượng có nguy cơ mắc bệnh có thể là đối tượng có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ cho bệnh này.

Ví dụ không giới hạn về các bệnh tự miễn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh luput ban đỏ hệ thống, chứng thải ghép, bệnh tuyến giáp do tự miễn (bệnh Hashimoto), bệnh u hạt, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm mạch u hạt, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Sjogren, viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm da cơ viêm đa cơ, bệnh viêm nút quanh động mạch, các bệnh rộp da do miễn dịch, Hội chứng Behcet, bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ cứng bì hệ thống, bệnh Goodpasture hoặc bệnh viêm cầu thận do miễn dịch.

Ví dụ không giới hạn về các bệnh viêm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp,

bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh rụng tóc vùng, bệnh viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng phospholipit, bệnh tự miễn Addison, bệnh thiếu máu do tan máu tự miễn, bệnh viêm gan do tự miễn, bệnh tai trong tự miễn, hội chứng tăng sinh tự miễn tế bào lympho (ALPS), bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ATP), bệnh Behcet, bệnh bóng nước dạng pemphigus, bệnh cơ tim, bệnh viêm da-đường ruột do dị ứng với gluten, hội chứng mệt mỏi mãn tính, hội chứng suy giảm miễn dịch (CFIDS), bệnh viêm đa rễ dây thần kinh thể hủy myelin mãn tính, bệnh bóng nước dạng pemphigoid có sẹo, bệnh ngưng kết tố lạnh, hội chứng Crest, bệnh Crohn, bệnh Dego, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm bì cơ ở trẻ em, bệnh luput ban đỏ hình đĩa, tăng hỗn hợp nguyên phát cryoglobulin trong máu, bệnh đau nhức toàn thân - bệnh viêm xơ cơ, bệnh grave, hội chứng guillain-barre, bệnh viêm tuyến giáp hashimoto, xơ phổi vô căn, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP), bệnh thận Iga, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (Typ I), bệnh viêm khớp ở trẻ em, bệnh Meniere, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh pemphigus thể thông thường, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm nút quanh động mạch, bệnh viêm đa sụn, hội chứng đa tuyến, bệnh đau cơ dạng thấp, bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ, bệnh không có gamma globulin miễn dịch, bệnh xơ gan ứ mật nguyên phát, bệnh vảy nến, hiện tượng Raynaud, hội chứng Reiter, bệnh sốt thấp khớp, bệnh u hạt, bệnh xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, hội chứng người cứng đơ, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương/bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm loét đại tràng, viêm màng mạch nho, bệnh viêm mạch, bệnh bạch biến, và bệnh u hạt Wegener. Trong một số phương án, bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm này là bệnh Crohn, bệnh viêm cột sống dính khớp, hoặc bệnh viêm khớp vảy nến.

Để thực hiện phương pháp được mô tả ở đây, một lượng hữu hiệu hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho đối tượng (ví dụ, người) cần được điều trị. Nhiều hệ phân phối khác nhau đã được biết và có thể được sử dụng để phân phối các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp phân phối bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, ngoài màng cứng và đường miệng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối, ví dụ, bằng cách truyền, tiêm liều lớn hoặc tiêm, và có thể được sử dụng cùng với các chất có hoạt tính sinh học khác như chất chống viêm. Việc sử dụng

có thể là toàn thân hoặc khu trú. Trong các phương án được ưu tiên, việc sử dụng là bằng cách tiêm dưới da. Các chế phẩm để tiêm này có thể được bào chế, ví dụ, ở dạng xylanh đã được nạp sẵn mà có thể được sử dụng một lần cách tuần.

"Lượng hữu hiệu" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ lượng của mỗi hợp chất cần thiết để gây ra tác dụng điều trị trên đối tượng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác. Các lượng hữu hiệu thay đổi, như được công nhận bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, phụ thuộc vào bệnh cụ thể đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, các tham số của từng đối tượng bao gồm: tuổi, tình trạng sức khỏe, kích thước, giới tính và cân nặng, thời gian điều trị, bản chất của liệu pháp sử dụng đồng thời (nếu có), đường sử dụng cụ thể và các yếu tố tương tự nằm trong hiểu biết và chuyên môn của nhân viên y tế. Các yếu tố này đã được biết rõ bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này và có thể được xử lý bằng thử nghiệm thông thường. Thường là tốt hơn, nếu liều tối đa của từng thành phần hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng, nghĩa là, liều có độ an toàn cao nhất theo đánh giá y học có căn cứ. Tuy nhiên, sẽ được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này là đối tượng vẫn có thể sử dụng liều thấp hơn hoặc liều có thể dung nạp được vì các lý do y tế, các lý do sinh lý hoặc vì các lý do khác bất kỳ.

Các cân nhắc theo kinh nghiệm, như về thời gian bán thải, thường góp phần vào việc quyết định liều. Ví dụ, các hợp chất mà tương thích với hệ miễn dịch của người, như các hợp chất chứa các vùng từ kháng thể được làm tương thích với người hoặc kháng thể hoàn toàn của người, có thể được sử dụng để kéo dài thời gian bán thải của hợp chất này và để ngăn ngừa hợp chất này bị tấn công bởi hệ miễn dịch của vật chủ. Tần số sử dụng có thể được xác định và được điều chỉnh trong thời gian điều trị, và thường là, nhưng không nhất thiết, dựa vào mục đích điều trị và/hoặc ức chế và/hoặc làm giảm và/hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh. Ngoài ra, các chế phẩm giải phóng liên tục kéo dài chứa hợp chất có thể là thích hợp. Nhiều chế phẩm và dụng cụ khác nhau để đạt được sự giải phóng kéo dài đã được biết trong lĩnh vực này.

Trong một số phương án, liều này là liều hàng ngày, cách ngày, ba ngày một lần, bốn ngày một lần, năm ngày một lần, hoặc sáu ngày một lần. Trong một số phương án, tần số sử dụng liều là một lần mỗi tuần, một lần mỗi 2 tuần, một lần mỗi 4 tuần, một lần mỗi 5 tuần, một lần mỗi 6 tuần, một lần mỗi 7 tuần, một lần mỗi 8 tuần,

một lần mỗi 9 tuần, hoặc một lần mỗi 10 tuần; hoặc một lần mỗi tháng, mỗi 2 tháng, hoặc mỗi 3 tháng hoặc lâu hơn. Tiến trình của liệu pháp này được theo dõi dễ dàng bằng các kỹ thuật và thử nghiệm thông thường. Chế độ sử dụng liều (chứa hợp chất được sử dụng) có thể thay đổi theo thời gian.

Trong một số phương án, đối với đối tượng là người trưởng thành có cân nặng bình thường, các liều thay đổi trong khoảng từ 0,01 đến 1000mg/kg có thể được sử dụng. Trong một số phương án, liều này nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg. Chế độ liều cụ thể, nghĩa là, liều, thời gian sử dụng và việc nhắc lại, sẽ phụ thuộc vào đối tượng cụ thể và tiền sử bệnh của đối tượng này, cũng như các đặc điểm của hợp chất này (như thời gian bán thải của hợp chất, và các lưu ý khác đã được biết rõ trong lĩnh vực này).

Với mục đích của phần mô tả này, liều thích hợp của hợp chất như được mô tả ở đây sẽ phụ thuộc vào hợp chất cụ thể (hoặc các chế phẩm của chúng) được sử dụng, dạng bào chế và đường sử dụng, loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh, dù hợp chất này được sử dụng với mục đích phòng ngừa hoặc điều trị, liệu pháp đã sử dụng trước đó, tiền sử lâm sàng và đáp ứng của đối tượng với chất đối vận, và sự thận trọng của nhân viên y tế tham gia điều trị. Thông thường, nhân viên y tế sẽ sử dụng hợp chất đến khi liều đạt tới mức đạt được kết quả mong muốn. Việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất có thể là liên tục hoặc gián đoạn, tùy thuộc vào, ví dụ, tình trạng sức khỏe của người nhận, dù mục đích của việc sử dụng là để điều trị hay phòng ngừa, và các yếu tố khác đã biết đối với nhân viên y tế có kinh nghiệm. Việc sử dụng hợp chất này có thể gần như là liên tục trong một khoảng thời gian đã chọn hoặc có thể là một loạt liều được sử dụng cách quãng, ví dụ, trước, trong hoặc sau khi phát triển bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" dùng để chỉ ứng dụng hoặc việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất này cho đối tượng mắc bệnh, hội chứng bệnh, hoặc có xu hướng dễ bị mắc bệnh, với mục đích chữa, làm lành, cải thiện, giảm nhẹ, thay đổi, điều trị, cải thiện, hoặc tác động đến bệnh, triệu chứng bệnh, hoặc xu hướng dễ mắc bệnh.

Việc làm giảm nhẹ bệnh bao gồm làm chậm sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh, hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh. Việc làm giảm nhẹ bệnh không nhất thiết phải đạt được kết quả khỏi bệnh. Như được sử dụng ở đây, "việc làm chậm"

sự phát triển của bệnh có nghĩa là trì hoãn, cản trở, làm chậm, làm trễ, làm ổn định, và/hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh. Việc làm chậm này có thể có thời gian thay đổi, tùy thuộc vào tiền sử bệnh và/hoặc cá thể đang được điều trị. Phương pháp mà "làm chậm" hoặc giảm nhẹ sự phát triển của bệnh, hoặc làm chậm sự phát bệnh, là phương pháp làm giảm khả năng phát triển một hoặc nhiều triệu chứng bệnh trong khung thời gian đã cho và/hoặc làm giảm mức độ của các triệu chứng trong khung thời gian đã cho, so với không sử dụng phương pháp này. Các so sánh này thường dựa trên các nghiên cứu lâm sàng, bằng cách sử dụng nhiều đối tượng đủ để cho kết quả có ý nghĩa thống kê.

"Phát triển" hoặc "tiến triển" của bệnh có nghĩa là các biểu hiện ban đầu và/hoặc sự tiến triển kế tiếp của bệnh này. Sự phát triển của bệnh này có thể được phát hiện và được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật lâm sàng chuẩn như đã biết rõ trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, sự phát triển cũng dùng để chỉ sự tiến triển không phát hiện được. Với mục đích của phần mô tả này, sự phát triển hoặc tiến triển dùng để chỉ tiến trình sinh học của các triệu chứng này. "Sự phát triển" bao gồm sự xảy ra, tái phát, và phát bệnh. Như được sử dụng ở đây sự "xảy ra" hoặc "phát bệnh" bao gồm bao gồm sự phát bệnh ban đầu và/hoặc tái phát.

Trong một số phương án, hợp chất đã mô tả ở đây được sử dụng cho đối tượng cần được điều trị với lượng đủ để ức chế hoạt tính của một hoặc cả hai TNF-alpha hoặc IL23A ít nhất là 20% (ví dụ, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc cao hơn) trên *in vivo* hoặc *in vitro*. Các phương pháp xác định khả năng ức chế của một hợp chất đã được biết trong lĩnh vực này. Các thử nghiệm ức chế TNF-alpha và IL23A điển hình được trình bày trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Các phương pháp thông thường, đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực y học, có thể được sử dụng để phân phối hợp chất hoặc dược phẩm này cho đối tượng, tùy theo loại bệnh cần được điều trị hoặc vị trí mắc bệnh. Chế phẩm này cũng có thể được phân phối bằng các đường thông thường khác, ví dụ, được sử dụng bằng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt xông hít, tại chỗ, trong trực tràng, trong mũi, trong miệng, trong âm đạo hoặc bằng nguồn dự trữ được cấy vào. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong

bao hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong tổn thương, và trong hộp sọ. Ngoài ra, nó có thể được sử dụng cho đối tượng bằng các đường sử dụng dạng dự trữ tiêm được như sử dụng các phương pháp và nguyên liệu có thể thoái biến sinh học hoặc tiêm được dạng dự trữ trong 1, 3, hoặc 6 tháng.

Dược phẩm

Các khía cạnh khác nữa của phần mô tả này đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây. Chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất đặc hiệu với cả TNF-alpha và IL23A) có thể được sử dụng cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn. Sáng chế đề xuất thêm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chế phẩm khác theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm. Ví dụ không giới hạn về các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong các dược phẩm này là các hợp chất bao gồm:

(i) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34; or

(xii) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ chế phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây kết hợp với chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể chứa thêm các chất phụ (ví dụ, để phân phối đặc hiệu, làm tăng thời gian bán thải, hoặc các hợp chất điều trị khác).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" có nghĩa là nguyên liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng dược dụng, như chất lỏng hoặc chất độn rắn, chất pha loãng, tá dược, chất hỗ trợ sản xuất (ví dụ, chất làm trơn, bột talc magie, canxi hoặc kẽm stearat, hoặc axit steric), hoặc dung môi nguyên liệu tạo nang, tham gia vào việc mang hoặc vận chuyển hợp chất từ một vị trí (ví dụ, vị trí phân phối) của cơ thể, đến một vị trí khác (ví dụ, cơ quan, mô, hoặc một phần của cơ thể). Chất mang dược dụng là "dược dụng" theo nghĩa tương thích với các thành phần còn lại của chế phẩm này và không gây hại cho mô của đối tượng (ví dụ, tương thích về mặt sinh lý, vô trùng, độ pH sinh lý, v.v...). Một số ví dụ về các nguyên liệu có thể làm chất mang dược dụng bao gồm: (1) đường, như lactoza, glucoza và sucroza; (2) các tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; (3) xenluloza, và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, metylxenluloza, etyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể và xenluloza axetat; (4) bột tragacanth; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) chất làm trơn, như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc; (8) các tá dược, như bơ cacao và sáp tạo thuốc đạn; (9) dầu, như dầu lạc, dầu hạt ngô, dầu cây rum, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, như propylen glycol; (11) các polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol (PEG); (12) các este, như etyl oleat và etyl laurat; (13) thạch trắng; (14) các chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15)

axit alginic; (16) nước không chứa chất gây sốt; (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) các dung dịch đệm pH; (21) polyeste, polycacbonat và/hoặc polyanhydrit; (22) các chất độn, như các polypeptit và các axit amin (23) thành phần huyết thanh, như albumin huyết thanh, HDL và LDL; (22) rượu C2-C12, như etanol; và (23) các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong bào chế dược phẩm. Các chất làm ướt, chất tạo màu, chất giải phóng, chất bao, chất làm ngọt, chất điều vị, chất tạo mùi thơm, chất bảo quản và các chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm này. Các thuật ngữ như "tá dược", "chất mang", "chất mang dược dụng" hoặc tương tự được sử dụng thay thế nhau ở đây.

Trong một số phương án, hợp chất theo sáng chế trong một chế phẩm được sử dụng bằng cách tiêm, bằng ống thông tiểu, bằng thuốc đạn, hoặc bằng dụng cụ cấy, dụng cụ cấy này làm bằng vật liệu xốp, không xốp, hoặc bằng gelatin bao gồm màng, như màng sialastic, hoặc sợi. Thông thường, khi sử dụng chế phẩm này, các vật liệu mà hợp chất theo sáng chế không hấp thụ được sử dụng.

Trong các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được phân phối trong hệ giải phóng kiểm soát. Trong một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem, ví dụ, Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald và đồng tác giả, 1980, Surgery 88:507; Saudek và đồng tác giả, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). Trong một phương án khác, các vật liệu polyme có thể được sử dụng. (Xem, ví dụ, Medical Applications of Controlled Release (Langer và Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design và Performance (Smolen và Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger và Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. See also Levy và đồng tác giả, 1985, Science 228:190; During và đồng tác giả, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard và đồng tác giả, 1989, J. Neurosurg. 71:105). Các hệ giải phóng kiểm soát khác được thảo luận, ví dụ, trong Langer, trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của chất liên kết và một hoặc nhiều thành phần dược dụng.

Trong các phương án điển hình, dược phẩm này được bào chế theo quy trình thông thường như dược phẩm được làm cho phù hợp với việc sử dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới da cho đối tượng, ví dụ, người. Thông thường, các chế phẩm để sử dụng

bằng cách tiêm là các dung dịch trong đệm chứa nước đẳng trương vô trùng. Nếu cần, dược phẩm này cũng có thể chứa chất hòa tan và chất gây tê khu trú như lignocain để làm giảm đau ở vị trí tiêm. Nói chung, các thành phần này được cung cấp riêng biệt hoặc trộn lẫn với nhau trong dạng liều đơn vị, ví dụ, như bột đông khô hoặc dịch cô đặc không chứa nước trong đồ bao gói được bịt kín như ống thuốc tiêm hoặc túi ghi rõ hàm lượng hoạt chất. Nếu dược phẩm này được sử dụng bằng cách truyền, nó có thể được phân tán với chai truyền chứa nước hoặc nước muối vô trùng đạt tiêu chuẩn làm thuốc. Nếu dược phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm, ống thuốc tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp, nhờ đó các thành phần này có thể được trộn đều trước khi sử dụng.

Dược phẩm để sử dụng toàn thân có thể là chất lỏng, ví dụ, nước muối vô trùng, dung dịch lactat Ringer hoặc Hank. Ngoài ra, dược phẩm này có thể ở dạng rắn và được hòa tan lại hoặc được tạo huyền phù ngay trước khi sử dụng. Các dạng đông khô cũng được đề xuất.

Dược phẩm này có thể được chứa trong hạt hoặc túi lipit, như liposom hoặc vi tinh thể, mà cũng thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Các hạt này có thể có cấu trúc thích hợp bất kỳ, như đơn lớp hoặc nhiều lớp, miễn là các chế phẩm chứa được trong đó. Các hợp chất có thể được giữ trong 'các hạt plasmit-lipit ổn định' (SPLP) chứa lipit dioleoylphosphatidyletanolamin gây dung hợp (DOPE), nồng độ thấp (5-10 mol%) lipit cation, và được ổn định bằng lớp bao polyetylenglycol (PEG) (Zhang Y. P. và đồng tác giả, Gene Ther. 1999, 6:1438-47). Các lipit tích điện dương như N-[1-(2,3-dioleoyloxi)propyl]-N,N,N-trimetyl-amonimetylsulfat, hoặc "DOTAP" là đặc biệt thích hợp cho các túi và hạt này. Chế phẩm chứa các hạt lipit này đã được biết rõ. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 4,880,635; 4,906,477; 4,911,928; 4,917,951; 4,920,016; và 4,921,757.

Các dược phẩm trong phần mô tả này có thể được sử dụng hoặc đóng gói ví dụ, như là liều đơn vị. Thuật ngữ "liều đơn vị" khi được sử dụng liên quan đến dược phẩm theo phần mô tả này dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp như là liều đơn nhất cho đối tượng, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của hoạt chất đã được tính toán để gây ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất pha loãng cần thiết; nghĩa là, chất mang hoặc tá dược lỏng.

Trong một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được liên hợp với gốc điều trị, ví dụ, chất chống viêm. Các kỹ thuật liên hợp các gốc điều trị này với các polypeptit, bao gồm, ví dụ, vùng chức năng Fc, đã được biết rõ; xem, ví dụ, Amon và đồng tác giả, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", trong Monoclonal Antibodies và Cancer Therapy, Reisfeld và đồng tác giả (eds.), 1985, pp. 243-56, Alan R. Liss, Inc.); Hellstrom và đồng tác giả, "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson và đồng tác giả (eds.), 1987, pp. 623-53, Marcel Dekker, Inc.); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", trong Monoclonal Antibodies '84: Biological và Clinical Applications, Pinchera và đồng tác giả (eds.), 1985, trang 475-506); "Analysis, Results, and Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", trong Monoclonal Antibodies For Cancer Detection and Therapy, Baldwin và đồng tác giả (eds.), 1985, trang 303-16, Academic Press; và Thorpe và đồng tác giả (1982) "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates," Immunol. Rev., 62:119-158.

Ngoài ra, dược phẩm này có thể được cung cấp dưới dạng kit dược phẩm bao gồm (a) đồ bao gói chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng đông khô và (b) đồ bao gói thứ hai chứa chất pha loãng dược dụng (ví dụ, nước vô trùng) để tiêm. Chất pha loãng dược dụng này có thể được sử dụng để hoàn nguyên hoặc pha loãng hợp chất đông khô theo sáng chế. Được kết hợp tùy ý với (các) đồ bao gói này có thể là thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan Nhà nước quản lý việc sản xuất, sử dụng hoặc mua bán các dược phẩm hoặc sản phẩm sinh học, thông báo này thể hiện sự chấp thuận của cơ quan này về việc sản xuất, sử dụng hoặc mua bán để sử dụng cho người.

Theo một khía cạnh khác, sản phẩm của quá trình sản xuất chứa các nguyên liệu hữu ích cho việc điều trị các bệnh đã mô tả trên đây được bao gồm. Trong một số phương án, sản phẩm của quá trình sản xuất bao gồm đồ bao gói và nhãn. Các đồ bao gói thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ thủy tinh nhỏ, xylanh, và ống nghiệm. Các đồ bao gói này có thể được tạo ra từ nhiều vật liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Trong một số phương án, đồ bao gói này giữ chế phẩm có tác dụng điều trị bệnh đã mô tả ở đây và có thể có lỗ nạp vô trùng. Ví dụ, đồ bao gói này có thể là túi dung dịch trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nắp đâm xuyên qua được bằng kim tiêm dưới da. Hoạt

chất trong chế phẩm này là hợp chất theo sáng chế. Trong một số phương án, nhãn nằm trên hoặc kết hợp với đồ bao gói này thể hiện là chế phẩm này được sử dụng để điều trị bệnh đã chọn. Sản phẩm của quá trình sản xuất có thể bao gồm thêm đồ bao gói thứ hai chứa dung dịch đệm dược dụng, như nước muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch dextroza. Nó có thể chứa thêm các nguyên liệu khác được mong muốn về mặt thương mại và theo nhu cầu của người sử dụng, bao gồm các dung dịch đệm khác, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, xylanh, và hướng dẫn sử dụng được lồng vào với các hướng dẫn để sử dụng.

Không cần giải thích thêm, tin rằng một người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này có thể, dựa vào phần mô tả trên đây, sử dụng sáng chế này đến mức đầy đủ nhất. Các phương án cụ thể sau đây, do đó, được hiểu là chỉ để minh họa, và không giới hạn phần còn lại của sáng chế theo theo cách bất kỳ. Tất cả các công bố được trích dẫn ở đây được đưa vào bằng cách viện dẫn với mục đích hoặc đối tượng đã đề cập ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Cấu trúc của các hợp chất gắn đích IL23A và TNF-alpha được lấy làm ví dụ.

Bảng 2A dưới đây cung cấp các hợp chất được lấy làm ví dụ mà liên kết với cả IL23A và TNF-alpha được sử dụng trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Các hợp chất này được tạo ra bằng các phương pháp tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, công bố PCT số WO 2006/113665, WO 2008/157379, và WO 2010/080538, toàn bộ các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Nói ngắn gọn, các plasmit mã hóa polypeptit thứ nhất và thứ hai cho mỗi hợp chất được chuyển nhiễm cùng nhau vào các tế bào CHO-S bằng cách sử dụng chất phản ứng FreeStyle MAX (CHO). Các tế bào này được nuôi cấy trong 13-14 ngày và các hợp chất được sản sinh bởi các tế bào này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký Protein-A. Các hợp chất này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng sắc ký loại cỡ.

Bảng 2A. Các hợp chất liên kết IL23A và TNF-alpha được lấy làm ví dụ

Hợp chất ID	Chuỗi lớn vL	Chuỗi lớn vH	Chuỗi nhỏ vL	Chuỗi nhỏ vH	Các loại cầu nối	Isotyp	SEQ ID NO: (thứ 1/thứ 2)

Hợp chất A	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG1KO-YTE	13/14
Hợp chất B	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG1KO-YTE	15/16
Hợp chất C	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1KO-YTE	17/18
Hợp chất D	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO-YTE	19/20
Hợp chất E	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1KO-YTE	21/22
Hợp chất F	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO-YTE	23/24
Hợp chất G	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG1KO-YTE	25/26
Hợp chất H	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG1KO-YTE	27/28
Hợp chất I	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	GS	IgG1KO-YTE	29/30
Hợp chất J	IL23A(	TNFa(	TNFa(3)	IL23A	GS	IgG1KO	31/32

	1) VL (SEQ ID NO: 8)	3) VH (SEQ ID NO: 5)	VL (SEQ ID NO: 6)	(1) VH (SEQ ID NO: 7)		-YTE	
Hợp chất K	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	VF	IgG1KO -YTE	33/34
Hợp chất L	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO -YTE	35/36
Hợp chất M	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG1KO	44/45
Hợp chất N	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO	46/47
Hợp chất O	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1KO	48/49
Hợp chất P	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO	50/51
Hợp chất Q	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG4Pro	52/53
Hợp chất R	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG4Pro -YTE	54/55
Hợp chất S	TNFa(2) VL	IL23A (1) VH	IL23A(1) VL	TNFa(2) VH	GS	IgG4Pro	56/57

	(SEQ ID NO: 4)	(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 8)	(SEQ ID NO: 3)			
Hợp chất T	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG4Pro-YTE	58/59
Hợp chất U	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG1KO	60/61
Hợp chất V	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG1WT	62/63
Hợp chất W	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG4Pro	64/65
Hợp chất X	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG4Pro-YTE	66/67
Hợp chất Y	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1WT	68/69
Hợp chất Z	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro	70/71
Hợp chất AA	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro-YTE	72/73
Hợp chất AB	IL23A(1) VL (SEQ	TNFa(2) VH (SEQ	TNFa(2) VL (SEQ ID	IL23A (1) VH (SEQ	VF	IgG1WT	74/75

	ID NO: 8)	ID NO: 3)	NO: 4)	ID NO: 7)			
Hợp chất AC	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG4Pro	76/77
Hợp chất AD	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG4Pro-YTE	78/79
Hợp chất AE	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	GS	IgG1KO	80/81
Hợp chất AF	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	GS	IgG1WT	82/83
Hợp chất AG	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	GS	IgG4Pro	84/85
Hợp chất AH	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	GS	IgG4Pro-YTE	86/87
Hợp chất AI	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	VF	IgG1KO	88/89
Hợp chất AJ	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	VF	IgG1WT	90/91
Hợp chất AK	TNFa(3) VL (SEQ ID	IL23A(1) VH (SEQ ID	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID	VF	IgG4Pro	92/93

	NO: 6)	NO: 7)		NO: 5)			
Hợp chất AL	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	VF	IgG4Pro-YTE	94/95
Hợp chất AM	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1KO	96/97
Hợp chất AN	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1WT	98/99
Hợp chất AO	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro	100/101
Hợp chất AP	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro-YTE	102/103
Hợp chất AQ	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1KO	104/105
Hợp chất AR	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1WT	106/107
Hợp chất AS	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(3) VH (SEQ ID NO: 5)	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG4Pro	108/109
Hợp chất AT	IL23A(1) VL (SEQ ID	TNFa(3) VH (SEQ ID	TNFa(3) VL (SEQ ID NO: 6)	IL23A (1) VH (SEQ ID	VF	IgG4Pro-YTE	110/111

	NO: 8)	NO: 5)		NO: 7)			
Hợp chất AU	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG1KO	112/113
Hợp chất AV	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG1WT	114/115
Hợp chất AW	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG4Pro	116/117
Hợp chất AX	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG4Pro-YTE	118/119
Hợp chất AY	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG1KO	120/121
Hợp chất AZ	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG1WT	122/123
Hợp chất BA	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG4Pro	124/125
Hợp chất BB	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG4Pro-YTE	126/127
Hợp chất BC	IL23A(1) VL (SEQ ID	TNFa(1) VH (SEQ ID	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID	GS	IgG1KO	128/129

	NO: 8)	NO: 1)		NO: 7)			
Hợp chất BD	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1WT	130/131
Hợp chất BE	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro	132/133
Hợp chất BF	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG4Pro -YTE	134/135
Hợp chất BG	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG1WT	136/137
Hợp chất BH	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1WT	138/139
Hợp chất BI	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG4Pro	140/141
Hợp chất BJ	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A (1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG4Pro -YTE	142/143

TNFa = TNF-alpha, VL = chuỗi nhẹ vùng biến đổi, VH = chuỗi nặng vùng biến đổi, GS = GGGSGGGG (SEQ ID NO: 9), LGGGSG (SEQ ID NO: 10), hoặc cả hai, VF = FNRGES (SEQ ID NO: 11), VEPKSS (SEQ ID NO: 12), hoặc cả hai, IgG1WT = IgG1 kiểu hoang; IgG1KO-YTE = IgG1 với đột biến bộ ba M252Y/S254T/T256E trong vùng Fc và còn chứa các đột biến L234A/L235A, IgG4Pro-YTE = IgG4 với đột biến bộ ba M252Y/S254T/T256E trong vùng Fc và cũng chứa đột biến S241P,

IgG1KO = vùng Fc bị cắt chứa đột biến L234A/L235A, IgG4Pro = chứa đột biến S241P. Thứ 1 = polypeptit thứ nhất, thứ 2 = polypeptit thứ hai. Cách đánh số các đột biến là cách đánh số Kabat bắt đầu với quy ước kháng thể ở CH1.

Các kháng thể đối chứng dưới đây cũng được sử dụng với mục đích so sánh. Các đối chứng là các kháng thể đơn dòng gắn đích TNFa hoặc IL23.

Bảng 2B.

Các hợp chất đối chứng	Trình tự VH	Trình tự VL
Kháng thể đối chứng 1 (Kháng thể đơn dòng TNFa)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)
Kháng thể đối chứng 2 (kháng thể đơn dòng TNFa)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)
Kháng thể đối chứng 3 (kháng thể đơn dòng IL23)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)

Ví dụ 2. Ái lực cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) của các hợp chất được lấy làm ví dụ

Các hợp chất thử nghiệm được phân tích bằng SPR để xác định ái lực với TNF-alpha và IL23A.

Nguyên liệu và phương pháp

Các thử nghiệm SPR được thực hiện trên thiết bị ProteOn XPR36 (Bio Rad). Chip GLM được xử lý sơ bộ bằng cách tiêm lần lượt trong 60 giây 0,5% SDS, 50mM NaOH, và 100mM HCl với tốc độ dòng là 30µl/phút theo cả phương thẳng đứng và nằm ngang. Sau đó chip GLM đã xử lý sơ bộ được hoạt hóa bằng cách tiêm hỗn hợp EDC (76,7mg/ml) và sulfo-NHS (21,7mg/ml) với tỉ lệ 1:1 trong 6 kênh nằm ngang. Fc gama của IgG dê kháng người (GAHA) (Invitrogen) ở nồng độ 30µg/ml trong dung dịch đệm natri axetat 10mM, độ pH=5,0 được cố định đến 8.000 đơn vị cộng hưởng trên chip GLM đã hoạt hóa trong 6 kênh nằm ngang. Cuối cùng, chip này được khử hoạt hóa bằng 1M etanolamin HCl trong 6 kênh nằm ngang. Chip GAHA đã điều chế được quay theo hướng thẳng đứng để nạp các hợp chất thử nghiệm, qua 5 kênh thẳng

đứng và kênh cuối cùng được sử dụng làm tham chiếu cột. Chip đã nạp sau đó được quay lại theo hướng nằm ngang để liên kết. IL-23 người đã liên kết (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc) với năm nồng độ, 10,0nM, 5,00nM, 2,50nM, 1,25nM và 0,625nM, được tiêm theo phương nằm ngang qua các bề mặt hợp chất thử nghiệm trong 10 phút, với tốc độ dòng là 40µl/phút trong đệm chạy sau đây (Bio Rad): nước muối đệm phosphat (độ pH=7,4), 0,005% Tween 20. Quá trình phân ly được để trong 2 giờ. Bề mặt GAHA được tái tạo bằng cách sử dụng kỹ thuật tiêm xung ngắn (18 giây) 0,85% axit phosphoric (Bio Rad) với tốc độ dòng 100µl/phút theo cả phương thẳng đứng và nằm ngang sau khi liên kết 10 phút và phân ly 2 giờ. GAHA đã tái tạo là sẵn sàng cho chu kỳ liên kết khác. Sự liên kết của các hợp chất với TNF-alpha người hoặc TNF-alpha khỉ Cynomologus được thực hiện theo cách tương tự.

Các kết quả

Các kết quả trong Bảng 3 thể hiện là cả hai hợp chất được thử nghiệm đều có thể liên kết với TNF-alpha và IL23 với hằng số phân ly (KD) trong khoảng picomol.

Bảng 3.

Hợp chất ID	KD đối với TNF-alpha người (pM)	KD đối với TNF-alpha khỉ Cynomologus (pM)	KD đối với IL23 người (pM)
Hợp chất A	2,14	7,71	4,28 ± 2,03
Hợp chất E	4,11 ± 0,68	37,1 ± 16,2	7,00 ± 6,92

Ví dụ 3. Đánh giá sự liên kết với TNF-alpha đã gắn màng bằng phân tích tế bào theo dòng chảy

Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá về khả năng liên kết phụ thuộc liều của chúng với các dòng tế bào đã chuyển nhiễm để biểu hiện TNF-alpha gắn màng.

Nguyên liệu và phương pháp

Tất cả các chất phản ứng được điều chế trong dung dịch đệm nhuộm của phân tích tế bào theo dòng chảy (BioLegend). Các dòng tế bào đã chuyển nhiễm TNF-alpha

được biểu hiện trên màng (Jurkat và CHO) và các dòng tế bào mẹ được thu hoạch từ bình nuôi cấy mô, được rửa, đếm và tạo huyền phù lại đến 1X10^6 tế bào/ml trong đệm nhuộm của phân tích tế bào theo dòng chảy. Một trăm microlit huyền phù tế bào này được bổ sung vào các đĩa vi chuẩn độ 96 giếng và được đặt trên đá lạnh. Chất chuẩn độ các hợp chất thử nghiệm được điều chế và 50uL được bổ sung vào các tế bào này. Sau khi ủ sáu mươi phút trên đá lạnh, tế bào + hợp chất thử nghiệm được rửa và 50uL kháng thể thứ cấp (Jackson ImmunoResearch) được bổ sung vào. Các mẫu được ủ trong bóng tối, ở 4C, trong 60 phút, sau đó rửa. Sau lần rửa cuối cùng, các tế bào này được tạo huyền phù lại trong 60ul thuốc hãm (BD Bioscience). Huỳnh quang trung vị được xác định cho mỗi mẫu trong máy đo tế bào theo dòng chảy và được lập biểu đồ theo nồng độ của mẫu thử nghiệm. Các trị số EC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng Logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.). Các trị số EC_{50} được thể hiện dưới đây là các trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong bảng 4.

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây chứng minh rằng hợp chất được thử nghiệm liên kết với TNF-alpha đã gắn màng theo cách phụ thuộc liều.

Bảng 4. Các giá trị EC50 đối với TNF-alpha đã gắn màng.

Hợp chất ID	EC_{50} pM của liên kết mTNF-tế bào Jurkat (Trung bình nhân)	EC_{50} pM của liên kết mTNF-tế bào CHO (Trung bình nhân)
Hợp chất M	650	950
Hợp chất A	910	890
Hợp chất O	270	770
Hợp chất E	200	450

Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	310	400
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	230	310

Ví dụ 4. Thử nghiệm về tác dụng gây độc tế bào L929 trên in vitro

Các hợp chất được kiểm tra về khả năng ức chế tác dụng gây độc tế bào gây ra bởi TNF-alpha.

Phương pháp và nguyên liệu

Quy trình này sử dụng chất thử khả năng sống sót tế bào PrestoBlue™0 để xác định tác dụng gây độc tế bào của TNF- alpha người tái tổ hợp. Quy trình chi tiết hơn cho Quy trình khả năng sống sót của tế bào PrestoBlue có thể được tải từ trang mạng Invitrogen (Invitrogen.com). Các tế bào L929 được nuôi và thu hoạch. $1,5\times10^4$ tế bào được chuyển vào mỗi giếng của đĩa 96-giếng để ủ qua đêm ở 37°C. Dãy pha loãng của các hợp chất được điều chế bắt đầu từ 5nM trong môi trường thử nghiệm hoàn chỉnh chứa 10µg/ml actinomyxin D và 1000pg/ml rhTNF-alpha. Các đối chứng dương chứa 20ng/ml rhTNF- alpha và 1µg/ml actinomyxin D. Các đối chứng âm không chứa TNF-alpha. 10µL các dung dịch pha loãng được bổ sung vào các giếng tương ứng và được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO2. Chất thử PrestoBlue™ được bổ sung vào các giếng và đĩa được ủ trong 2 giờ ở 37°C trong 5% CO2. Đơn vị huỳnh quang tương đối của mỗi giếng được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa Victor™×2 (kích thích: 560nm, phát xạ: 590 nm). Các đơn vị huỳnh quang (trục Y) theo nồng độ của hợp chất thử nghiệm (trục X) được lập biểu đồ và các trị số IC_{50} và IC_{90} của các hợp chất thử nghiệm được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm Graphpad.

Kết quả

Các kết quả trong Bảng 5 thể hiện là các hợp chất thử nghiệm có thể ức chế tác dụng gây độc tế bào gây ra bởi TNF-alpha theo cách phụ thuộc liều.

Bảng 5.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM gây độc tế bào L929 bởi TNF
Hợp chất M	IC_{50}	19
Hợp chất M	IC_{90}	55
Hợp chất A	IC_{50}	20
Hợp chất A	IC_{90}	67
Hợp chất N	IC_{50}	34
Hợp chất N	IC_{90}	
Hợp chất D	IC_{50}	
Hợp chất D	IC_{90}	
Hợp chất O	IC_{50}	4,2
Hợp chất O	IC_{90}	16
Hợp chất E	IC_{50}	4,1
Hợp chất E	IC_{90}	17
Hợp chất P	IC_{50}	3,4
Hợp chất P	IC_{90}	14
Hợp chất F	IC_{50}	2,5
Hợp chất F	IC_{90}	10
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{50}	62
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{90}	230
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{50}	20
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{90}	95

Ví dụ 5. Ức chế sự giải phóng IL-8 phụ thuộc TNF-alpha trong các tế bào HeLa.

Các mẫu thử nghiệm kháng TNF được đánh giá về khả năng ức chế sự giải phóng IL8 phụ thuộc TNF từ dòng tế bào người, HeLa. Các mẫu này được thử nghiệm theo nồng độ cao và thấp của TNF-alpha người tái tổ hợp và một nồng độ duy nhất (cao) của TNF-alpha khỉ cynomolgus tái tổ hợp.

Nguyên liệu và phương pháp

Nói ngắn gọn, các tế bào HeLa (ATCC) được thu gom, rửa, đếm và tạo huyền phù lại đến 4X10^5 tế bào/ml trong môi trường hoàn chỉnh chuẩn chứa (v/v) 10%huyết thanh thai bò với 1% Penixilin &Streptomyxin (CM). Một trăm microlit huyền phù tế bào HeLa được bổ sung vào các đĩa vi chuẩn độ 96 giếng. TNF-alpha người tái tổ hợp (R&D Systems) ở hai nồng độ (147nM hoặc 4,4nM) cũng như TNF-alpha khỉ cynomolgus tái tổ hợp được tạo ra (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) (147nM) được ủ trước trong 30 phút ở 37C với một mình CM hoặc với các mẫu chuẩn độ của các mẫu thử nghiệm. Sau khi ủ trước mẫu thử nghiệm + TNF-alpha, 100 ul (các) hỗn hợp này được bổ sung vào các tế bào và các đĩa thử nghiệm được ủ ở 37C với không khí được làm ẩm-5% CO_2 trong 20 giờ. Các mẫu đối chứng nhận được CM (các đối chứng không được kích thích) hoặc TNF-alpha tái tổ hợp được pha loãng trong CM (đối chứng được kích thích). Sau khi ủ, các dịch nổi được thử nghiệm đối với IL8 trong kit ELISA (MesoScale Discovery) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các trị số IL8 pg/ml nội suy được xác định cho mỗi mẫu và được chuyển thành tỉ lệ phần trăm đối chứng (POC). POC này được lập biểu đồ theo nồng độ của mẫu thử nghiệm và các trị số IC_{50} và IC_{90} được tính toán bằng cách sử dụng Mẫu logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (Phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.).

Các hợp chất thử nghiệm được phân tích về IC_{50}/IC_{90} như được mô tả trên đây, và các trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong Bảng 6.

Kết quả

Các kết quả trong Bảng 6 thể hiện là các trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} cho các hợp chất thử nghiệm là tương tự với trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} đối với kháng thể đối chứng 1 và kháng thể đối chứng 2. Số liệu này chứng minh là các hợp chất thử nghiệm ức chế phụ thuộc liều sự tiết IL-8 gây ra bởi TNF-alpha với TNF-alpha tái tổ hợp người (ở hai nồng độ thử nghiệm) hoặc khỉ cyno.

Bảng 6.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM HeLa IL8 Lo-Hu-TNF	Trị số trung bình nhân pM HeLa IL8 Hi-Hu-TNF	Trị số trung bình nhân pM HeLa IL8 Cyno-TNF
Hợp chất M	IC_{50}	7,9	260	150
Hợp chất M	IC_{90}	48	420	270
Hợp chất A	IC_{50}	8	280	120
Hợp chất A	IC_{90}	41	460	260
Hợp chất N	IC_{50}	9,2	350	170
Hợp chất N	IC_{90}	54	570	330
Hợp chất D	IC_{50}	11	380	190
Hợp chất D	IC_{90}	63	590	390
Hợp chất O	IC_{50}	9,9	430	300
Hợp chất O	IC_{90}	43	760	970
Hợp chất E	IC_{50}	9,2	320	180
Hợp chất E	IC_{90}	35	530	600
Hợp chất P	IC_{50}	9,2	410	210
Hợp chất P	IC_{90}	36	810	810
Hợp chất F	IC_{50}	7,9	350	190
Hợp chất F	IC_{90}	39	660	740
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{50}	34	330	170
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{90}	140	490	330
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{50}	11	290	280
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{90}	55	520	1200

Ví dụ 6. Ức chế IL8 phụ thuộc TNF-alpha trong máu toàn phần

TNF là chất cảm ứng hiệu quả sự giải phóng IL8 từ các tế bào người. Các hợp chất được thử nghiệm về khả năng ức chế sự giải phóng IL8 do TNF-alpha trong các mẫu máu toàn phần.

Phương pháp và nguyên liệu

Nói ngắn gọn, 120uL máu toàn phần người đã được heparin hóa được bổ sung vào mỗi giếng trong đĩa vi chuẩn độ 96 giếng. Các chất thử của thử nghiệm được điều chế trong môi trường tế bào T chuẩn (TCM). Các mẫu chuẩn độ của các mẫu thử nghiệm được điều chế ở các nồng độ 10X và được ủ trước với nồng độ 10X của TNF người tái tổ hợp (100ng/ml, R&D Systems) trong 1 giờ ở 37C. Sau khi ủ trước, 30ul hỗn hợp xytokin/hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào máu toàn phần cùng với 30uL đối chứng thích hợp trong TCM và được ủ ở 37C với không khí được làm ẩm-5% CO_2 trong 48 giờ. Các mẫu đối chứng nhận được TCM (đối chứng không được kích thích) hoặc TNF-alpha người tái tổ hợp được pha loãng trong TCM (đối chứng được kích thích). Sau khi ủ, các dịch nổi được thử nghiệm về IL8 trong kit ELISA (MesoScale Discovery) theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Các trị số IL8 pg/ml nội suy được xác định cho mỗi mẫu và được chuyển thành tỉ lệ phần trăm của đối chứng (POC). POC được lập biểu đồ theo nồng độ của mẫu thử nghiệm và các trị số IC_{50} và IC_{90} được tính toán bằng cách sử dụng mô hình logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.).

Các hợp chất thử nghiệm được phân tích về IC_{50}/IC_{90} như được mô tả trên đây, và các trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong bảng 7.

Kết quả

Các kết quả trong bảng 7 thể hiện là các trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} cho các hợp chất thử nghiệm là tương tự với các trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} cho kháng thể đối chứng 1 và kháng thể đối chứng 2. Số liệu này chứng minh là các hợp chất thử nghiệm ức chế phụ thuộc liều sự giải phóng IL8 gây ra bởi TNF-alpha trong máu người toàn phần.

Bảng 7.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM TNF-IL8 máu người toàn phần
Hợp chất M	IC_{50}	380
Hợp chất M	IC_{90}	790
Hợp chất A	IC_{50}	360
Hợp chất A	IC_{90}	490
Hợp chất N	IC_{50}	270
Hợp chất N	IC_{90}	520
Hợp chất D	IC_{50}	560
Hợp chất D	IC_{90}	1100
Hợp chất O	IC_{50}	320
Hợp chất O	IC_{90}	470
Hợp chất E	IC_{50}	340
Hợp chất E	IC_{90}	610
Hợp chất P	IC_{50}	290
Hợp chất P	IC_{90}	420
Hợp chất F	IC_{50}	310
Hợp chất F	IC_{90}	450
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{50}	320
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{90}	490
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{50}	330
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{90}	600

Ví dụ 7. Thử nghiệm phosphoryl hóa NF-kappaB và STAT3

Sự bắt cặp của IL23 với phức hợp thụ thể dime khác loại của nó

(IL12Rβ1-IL23R) gây ra sự phosphoryl hóa xuôi dòng chất chuyển đổi tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã 3 (STAT3). Sự bắt cặp TNF với các thụ thể của nó (TNFR1/TNFR2) gây ra sự phosphoryl hóa xuôi dòng yếu tố nhân của chất tăng cường gen polypeptit nhẹ kappa trong tế bào B (NF-κB). Các hợp chất được đánh giá về khả năng ức chế sự phosphoryl hóa phụ thuộc TNF của NF-κB trong các tế bào Jurkat, và sự phosphoryl hóa phụ thuộc IL23 của STAT3 trong các tế bào DB.

Phương pháp và nguyên liệu:

Nói ngắn gọn, môi trường nuôi cấy tế bào Jurkat (ATCC) và tế bào DB (ATCC) phát triển trong pha log được thu gom, rửa, đếm và tạo huyền phù lại đến 2x10^7 tế bào/ml trong môi trường hoàn chỉnh chuẩn (CM; RPMI1640 với (v/v) 10% FCS và 1X Penixilin-Streptomyxin (Invitrogen)). Mẫu chuẩn độ của các mẫu thử nghiệm được điều chế ở các nồng độ 4X và được ủ trước với hỗn hợp của 4X IL23 tái tổ hợp của người (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) và TNF người tái tổ hợp (R&D Systems) trong 1 giờ ở 37C. Sau khi ủ trước chất hỗn hợp phản ứng thử nghiệm + xytokin, 100µL hỗn hợp này được bổ sung vào các giếng chứa 100µL tế bào làm hai lần. Các đối chứng được tạo ra như sau: 100µL TNF/IL23 pha loãng + 100µL tế bào kết hợp (đối chứng được kích thích), hoặc 100µL CM + 100µL tế bào kết hợp (đối chứng chưa được kích thích). Các đĩa thử nghiệm được ủ trong chính xác 10 phút ở 37°C với không khí ẩm-5% CO_2. Sau khi ủ, dịch dung giải tế bào được điều chế và p-NF-κB và p-STAT3 được đánh giá theo hướng dẫn của nhà sản xuất (MesoScale Discovery). Các trị số thô p-NF-κB và p-STAT-3 được xác định cho mỗi mẫu và được chuyển thành tỉ lệ phần trăm của đối chứng (POC). POC được lập biểu đồ (trục Y) theo nồng độ của chất thử nghiệm (trục X). Các trị số IC_{50} và IC_{90} được tính toán bằng cách sử dụng Mô hình logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.).

Các hợp chất thử nghiệm được phân tích về IC_{50}/IC_{90} như được mô tả trên đây, và các trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong bảng 10. Chú ý: thử nghiệm này cung cấp độ tin cậy là phân tử kép này có khả năng trung hòa cả hai sự kiện truyền tín hiệu xuôi dòng. Thời điểm thử nghiệm chỉ là tối ưu với tín hiệu p-NF-κB và do đó IC_{50}/IC_{90} đã tính được

không phản ánh hiệu lực chung theo cách định lượng.

Kết quả

Các kết quả trong bảng 8 thể hiện là các hợp chất thử nghiệm có thể ức chế cả sự phosphoryl hóa NF-kB do TNF-alpha cũng như sự phosphoryl hóa STAT3 do IL23 trong các tế bào DB.

Bảng 8.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM Phospho Jurkat-pNf-Kb kép *	Trị số trung bình nhân pM Phospho DB-pSTAT3 kép*
Hợp chất M	IC_{50}	290	190
Hợp chất M	IC_{90}	680	580
Hợp chất A	IC_{50}	300	200
Hợp chất A	IC_{90}	480	500
Hợp chất N	IC_{50}	300	210
Hợp chất N	IC_{90}	620	760
Hợp chất D	IC_{50}	270	170
Hợp chất D	IC_{90}	810	560
Hợp chất O	IC_{50}	210	210
Hợp chất O	IC_{90}	740	580
Hợp chất E	IC_{50}	260	230
Hợp chất E	IC_{90}	340	770
Hợp chất P	IC_{50}	290	340
Hợp chất P	IC_{90}	340	630
Hợp chất F	IC_{50}	280	360
Hợp chất F	IC_{90}	760	980
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{50}	360	NA
Kháng thể đối chứng 1 (TNFa)	IC_{90}	660	NA
Kháng thể đối	IC_{50}	260	NA

chứng 2 (TNFa)			
Kháng thể đối chứng 2 (TNFa)	IC_{90}	420	NA
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{50}	NA	89
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{90}	NA	230

*Các kết quả là bán định lượng và được tối ưu hóa hơn cho chỉ báo TNF. NA; Không có hoạt tính

Ví dụ 8. Tác dụng ức chế sự phosphory hóa STAT3 do IL23 trong các tế bào DB

IL23 kết hợp với phức hợp thụ thể dime khác loại của nó (IL12Rβ1-IL23R) gây ra sự phosphoryl hóa xuôi dòng phân tử chuyển thông tin và chất hoạt hóa phiên mã 3 (STAT3). Các mẫu thử nghiệm kháng IL23 được đánh giá về khả năng ức chế sự phosphoryl hóa phụ thuộc IL23 trong dòng tế bào DB người.

Nguyên liệu và phương pháp:

Nói ngắn gọn, 100uL dòng tế bào DB người (ATCC) được nuôi trong pha log được bổ sung vào mỗi giếng trong đĩa vi chuẩn độ 96 giếng ở nồng độ là 1x10^7 tế bào/ml. Các chất phản ứng của thử nghiệm được điều chế trong môi trường hoàn chỉnh (CM; RPMI1640 với (v/v) 10% Huyết thanh thai bê và 1X Penixilin-Streptomyxin (Invitrogen)). Các mẫu chuẩn độ của mẫu thử được điều chế ở các nồng độ 4X và được ủ sơ bộ với IL23 tái tổ hợp của người với nồng độ 4X (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) trong 1 giờ ở 37C. Sau khi ủ sơ bộ, 100ul hỗn hợp xytokin/mẫu thử nghiệm được bổ sung vào 100uL tế bào DB và được ủ ở 37C với không khí ẩm-5% CO_2 trong 30 phút. Các mẫu đối chứng nhận được CM (đối chứng không được kích thích) hoặc IL23 người tái tổ hợp được pha loãng trong CM (đối chứng được kích thích). Sau khi ủ, dịch dung giải tế bào được điều chế và pSTAT3 được đánh giá theo hướng dẫn của nhà sản xuất (MesoScale Discovery). Các trị số pSTAT3 thô được xác định cho mỗi mẫu và được chuyển thành tỉ lệ phần trăm của đối chứng (POC). POC được lập biểu đồ theo nồng độ của mẫu thử nghiệm và các trị số IC_{50} và IC_{90} được tính toán bằng cách sử dụng mô hình logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.). Các hợp chất thử

nghiệm được phân tích về IC_{50}/IC_{90} như được mô tả trên đây, và trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong bảng 9.

Kết quả

Các kết quả trong bảng 9 thể hiện trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} cho các hợp chất thử nghiệm là tương tự với trị số trung bình nhân IC_{50} và IC_{90} đối với kháng thể đối chứng kháng IL23Ap19. Số liệu này chứng minh là các hợp chất thử nghiệm ức chế phụ thuộc liều sự phosphoryl hóa STAT3 do IL23 trong các tế bào DB.

Bảng 9.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM của thử nghiệm hIL23 pSTAT3 DB
Hợp chất M	IC_{50}	190
Hợp chất M	IC_{90}	530
Hợp chất A	IC_{50}	210
Hợp chất A	IC_{90}	420
Hợp chất N	IC_{50}	240
Hợp chất N	IC_{90}	510
Hợp chất D	IC_{50}	280
Hợp chất D	IC_{90}	560
Hợp chất O	IC_{50}	300
Hợp chất O	IC_{90}	720
Hợp chất E	IC_{50}	300
Hợp chất E	IC_{90}	700
Hợp chất P	IC_{50}	300
Hợp chất P	IC_{90}	620
Hợp chất F	IC_{50}	260
Hợp chất F	IC_{90}	600
Kháng thể đối chứng	IC_{50}	160

3(IL23A)		
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{90}	310

Ví dụ 9. Thử nghiệm tế bào lách chuột (MSA) phụ thuộc IL-23 người

Thử nghiệm dựa trên tế bào lách chuột được sử dụng để đánh giá khả năng của các mẫu thử nghiệm IL23 kháng người trong việc ức chế sự cảm ứng IL17 chuột bởi IL23 người tái tổ hợp và IL23 khỉ cynomolgus tái tổ hợp trong các môi trường nuôi cấy tế bào lách chuột.

Nguyên liệu và phương pháp:

Nói ngắn gọn, các tế bào đơn nhân từ lách chuột (chuột C57BL/6 cái nhỏ hơn 13 tuần tuổi; JAX) được phân lập, được rửa, đếm và được tạo huyền phù lại đến 4X10^6 tế bào/ml trong môi trường tế bào T chuẩn (TCM). Một trăm microlit huyền phù mIL2/tế bào lách được bổ sung vào đĩa vi chuẩn độ 96 giếng. IL23 người tái tổ hợp (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) hoặc IL23 khỉ cynomolgus tái tổ hợp (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) được pha loãng trong TCM và được ủ trước trong 2 giờ ở 37C với một mình TCM hoặc với các mẫu chuẩn độ của các mẫu thử nghiệm. Sau khi ủ trước mẫu thử nghiệm + IL23, 100ul hỗn hợp này được bổ sung vào các tế bào và các đĩa thử nghiệm được ủ ở 37C với không khí ẩm - 5% CO_2 trong 48 giờ. Các mẫu đối chứng nhận TCM (đối chứng không được kích thích) hoặc IL23 người tái tổ hợp được pha loãng trong TCM (đối chứng được kích thích). Sau khi ủ, mức nồng độ IL17 của chuột được xác định từ dịch nổi bằng cách sử dụng Thử nghiệm miễn dịch IL-17 chuột Quantikine® theo hướng dẫn của nhà sản xuất (R&D Systems). Các trị số mIL17 pg/ml nội suy được xác định cho mỗi mẫu và được chuyển thành tỉ lệ phần trăm so với đối chứng (POC). POC được lập biểu đồ theo nồng độ của mẫu thử nghiệm và các trị số IC_{50} và IC_{90} được tính toán bằng cách sử dụng mô hình logitic 4 tham số được cho phép bởi XLfit cộng hợp Excel (Phần mềm Activity Base, ID Business Solutions, Ltd.). Các mẫu thử nghiệm kháng IL23 được phân tích về IC_{50}/IC_{90} như được mô tả trên đây và trị số trung bình nhân được tính toán qua nhiều thử nghiệm cho mỗi mẫu thử nghiệm và được thể hiện trong bảng 10.

Kết quả

Các kết quả trong bảng 10 thể hiện là các hợp chất thử nghiệm có thể ức chế sự giải phóng IL17 ở tế bào lách chuột do IL23 người và khỉ cynomolgus.

Bảng 10.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM huIL23 MSA	Trị số trung bình nhân pM CynoIL23 MSA
Hợp chất M	IC_{50}	140	120
Hợp chất M	IC_{90}	1600	890
Hợp chất A	IC_{50}	180	120
Hợp chất A	IC_{90}	1700	730
Hợp chất N	IC_{50}	230	140
Hợp chất N	IC_{90}	2000	940
Hợp chất D	IC_{50}	190	160
Hợp chất D	IC_{90}	2200	1100
Hợp chất O	IC_{50}	210	120
Hợp chất O	IC_{90}	2200	800
Hợp chất E	IC_{50}	200	77
Hợp chất E	IC_{90}	1700	1200
Hợp chất P	IC_{50}	200	97
Hợp chất P	IC_{90}	1400	1500
Hợp chất F	IC_{50}	170	69
Hợp chất F	IC_{90}	2300	1500
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{50}	53	17
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{90}	350	240

Ví dụ 10. Tác dụng ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 do IL23

Sự kết hợp của IL23 với phức hợp thụ thể dime khác loại của nó

(IL12Rβ1-IL23R) gây ra sự phosphoryl hóa xuôi dòng phân tử chuyển thông tin và chất hoạt hóa phiên mã 3 (STAT3). Các hợp chất được kiểm tra về khả năng ức chế sự hoạt hóa STAT3 do IL23 trong các tế bào đã chuyển nhiễm ổn định DB

Nguyên liệu và phương pháp

Các tế bào được kích thích bằng nồng độ cuối cùng là 15ng/ml protein IL23. Liều này được đánh giá là EC60 theo các thử nghiệm trước, trong khi cho phép ức chế bằng các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào được đưa vào đĩa, sử dụng liều hợp chất, và bổ sung IL-23 (theo thứ tự) và được ủ qua đêm. Nếu sự kích thích tế bào bị ức chế bởi hợp chất, STAT3 được điều hòa giảm, dẫn đến hoạt tính luciferaza thấp hơn.

Kết quả

Các kết quả trong bảng 11 thể hiện là các hợp chất thử nghiệm có thể ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 do IL23.

Bảng 11.

Hợp chất ID	IC_{50} IC_{90}	Trị số trung bình nhân pM IL23A pSTAT3 (MG)
Hợp chất M	IC_{50}	120
Hợp chất M	IC_{90}	300
Hợp chất A	IC_{50}	130
Hợp chất A	IC_{90}	1100
Hợp chất O	IC_{50}	160
Hợp chất O	IC_{90}	650
Hợp chất E	IC_{50}	140
Hợp chất E	IC_{90}	830
Hợp chất P	IC_{50}	69
Hợp chất P	IC_{90}	480
Hợp chất F	IC_{50}	90
Hợp chất F	IC_{90}	650
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{50}	35

Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	IC_{90}	140

Ví dụ 11. Các thử nghiệm IL23-A Stat3 khác

Các thử nghiệm khác được thực hiện tương tự với Ví dụ 8 để kiểm tra tác dụng ức chế sự hoạt hóa STAT3 bởi IL23.

Phương pháp và nguyên liệu

Các tế bào huyền phù DB-STAT3Luc10 Dòng 10 được nuôi trong RPMI1640 + 10% FBS. 20.000 tế bào được bổ sung cho mỗi giếng của đĩa 96 giếng với lượng huyền phù tế bào 80ul/giếng. 10ul một trong số các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng tuần tự được bổ sung vào mỗi giếng. 15ng/ml IL-23 người tái tổ hợp được bổ sung vào mỗi giếng, với một số giếng chỉ chứa các hợp chất thử nghiệm và không chứa IL-23, để so sánh. Các đĩa được ủ qua đêm ở 37°C/5% CO2. Hoạt tính luciferaza được thử nghiệm bằng cách sử dụng Steady-Glo (Promega và One-Glo (Promega và các kết quả này được đọc trên máy đọc Envision.

Kết quả

IC_{50} và IC_{90} cho các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng 12 và Bảng 13. Các bảng này thể hiện là các hợp chất ức chế sự hoạt hóa STAT3 phụ thuộc IL-23 theo cách phụ thuộc liều.

Bảng 12.

Hợp chất ID	IC_{50} (pM)	IC_{90} (pM)
Hợp chất N	235,2	873,7
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	96,5	192,6
Hợp chất D	185,6	871,6
Hợp chất E	211,9	965,1
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	104,3	198,8
Hợp chất G	220,2	1151,0
Hợp chất C	162,7	620,4
Kháng thể đối chứng 3(IL23A)	80,3	181,3

Bảng 13.

	Thử nghiệm thứ nhất		Thử nghiệm thứ hai		Trị số trung bình nhân	
Hợp chất ID	IC_{50} (pM)	IC_{90} (pM)	IC_{50} (pM)	IC_{90} (pM)	IC50 (pM)	IC90 (pM)
Kháng thể			96,5	192,6	93,1	190,8

đối chứng 3(IL23A)						
			104,3	198,8		
			80,3	181,3		
Hợp chất N	178,6	856,4	235,2	873,7	205,0	865,0
Hợp chất D	178,1	657,2	185,6	871,6	181,8	756,8
Hợp chất E	170,2	764,9	211,9	965,1	189,9	859,2
Hợp chất G	187,1	600,5	220,2	1151,0	203,0	831,4
Hợp chất C	134,9	352,6	162,7	620,4	148,1	467,7

Ví dụ 12. Tác dụng ức chế sự giải phóng IL17A và IL22 chuột được gây ra bởi IL23 tái tổ hợp của người

Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá về khả năng ức chế giải phóng cytokin bởi IL23 người ở chuột C57/B16. Sự tiết IL17A và IL22 được đo sau khi tiêm trong da IL23

Nguyên liệu và phương pháp

Nói ngắn gọn, chuột cái C57BL/6 (7-10 tuần tuổi, Charles River) được chia ngẫu nhiên thành 8 nhóm, 8 động vật/nhóm và được tiêm trong màng bụng 100µl đệm xitra (20mM NaXitrat, 115mM NaCl, độ pH=6,0) hoặc các hợp chất thử nghiệm ở liều mol tương đương là 1,3, 0,4 và 0,13mg/kg so với 1, 3 và 0,1 mg/kg tương ứng.

Một giờ sau khi chuột sử dụng hợp chất thử nghiệm được gây mê bằng isofluran (Butler Schein) và được tiêm trong da 20µl đối chứng 0,1%BSA (Sigma) hoặc 15µg/ml (0,3µg) rhIL23 (được tạo ra tại cơ sở) được pha loãng trong nước muối (Invitrogen) vào cả hai tai. Việc thử trong da được lặp lại hàng ngày trong 2 ngày liên tục. Hai mươi tư giờ sau lần thử thứ hai, các con chuột được gây chết nhân đạo bằng cách làm trật khớp cổ và mỗi tai được cắt ra. Mô tai được đồng nhất trong 1ml đệm đồng nhất (HBSS (Gibco); 0,4% Triton X-100 (Sigma); 1X chất ức chế Proteaza SigmaFast (Sigma)) bằng cách sử dụng máy đồng nhất MP Biomedicals Fast-Prep 24. Các mẫu đã đồng nhất được ly tâm ở 4C trong 10 phút và dịch nổi được thu gom. Các dịch nổi được thử nghiệm về sự có mặt của IL17A và IL22 chuột, bằng cách sử dụng các thử nghiệm miễn dịch Quantikine® IL-17 chuột và IL-22 chuột theo hướng dẫn của nhà sản xuất (R&D Systems). Các trị số xytokin nội suy pg/ml được đánh giá cho mỗi mẫu. Các mức pg/ml trung bình cho mỗi nhóm điều trị được xác định và ý nghĩa so với đối chứng được tính toán bằng cách sử dụng ANOVA một chiều theo test nhiều

so sánh của Dunnett. Các kết quả được thể hiện trong Fig. 4.

Kết quả

Các kết quả trong Fig. 4 thể hiện là việc điều trị bằng một liều duy nhất trong màng bụng của hợp chất thử nghiệm có thể ức chế đáng kể sự giải phóng IL17 và IL22 chuột trong da bị gây ra bằng cách tiêm trong da hai lần mỗi ngày liên tục IL23 người tái tổ hợp.

Ví dụ 13. Tác dụng ức chế sự giải phóng xytokin phụ thuộc TNF-alpha người ngoại sinh ở chuột C57/Bl6

Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá về khả năng của chúng trong việc ức chế sự giải phóng xytokin do TNF người ở chuột C57/B16 sau khi tiếp xúc ngoại sinh với với TNF người. Sự tiết KC và IL-6 huyết thanh được đo sau khi sử dụng trong màng bụng TNF người.

Nguyên liệu và phương pháp

Nói ngắn gọn, chuột cái C57BL/6 (8-9 tuần tuổi, Jackson Labs) được chia ngẫu nhiên vào 8 nhóm, 8 động vật/nhóm và được tiêm trong màng bụng 200µl nước muối đệm phosphat (Sigma) hoặc hợp chất thử nghiệm ở liều mol tương đương là 13,3, 4 và 1,3 mg/kg so với 10, 3 và 1 mg/kg, tương ứng.

Hai giờ sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm, chuột được gây mê bằng isofluran (Butler Schein) và được tiêm trong màng bụng 200µl đối chứng 0,1%BSA hoặc 15µg/ml (3µg) rhTNF (R&D Systems) được pha loãng trong nước muối (Sigma). Hai giờ sau khi thử TNF, chuột được gây mê bằng isofluran, máu toàn phần được thu gom và sau đó chuột được gây chết nhân đạo bằng cách làm lệch khớp cổ. Máu toàn phần được ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/phút trong 10 phút và huyết tương được thu gom. Huyết tương được thử nghiệm về sự có mặt của KC và IL-6 chuột, bằng cách sử dụng các thử nghiệm miễn dịch KC chuột và IL-6 chuột MultiPlex® theo hướng dẫn của nhà sản xuất (MSD). Các trị số xytokin pg/ml nội suy được đánh giá cho mỗi mẫu. Các mức pg/ml trung bình cho mỗi nhóm điều trị được xác định và ý nghĩa so với đối chứng được tính toán bằng cách sử dụng the ANOVA Một chiều theo test nhiều so sánh của Dunnett. Các kết quả được thể hiện trong Fig. X.

Kết quả

Các kết quả trong Fig. 5 thể hiện là việc điều trị bằng một liều trong màng bụng duy nhất hợp chất thử nghiệm có thể ức chế đáng kể sự giải phóng KC và IL-6 chuột trong huyết thanh do tiêm trong màng bụng TNF người tái tổ hợp.

Ví dụ 14. Dược động học của các hợp chất ở khỉ cynomolgus

Nguyên liệu và phương pháp

Các thử nghiệm PK một liều trong tĩnh mạch (IV) duy nhất cho hai cặp hợp chất (Hợp chất M và Hợp chất A; và Hợp chất O và Hợp chất E) được thực hiện ở khỉ cynomolgus đực (N=3 cho mỗi nhóm) chưa quen thí nghiệm sinh học, và được thực hiện theo hướng dẫn của Hội đồng cơ quan chăm sóc và sử dụng động vật. Các liều IV được sử dụng ở 1mg/kg bằng cách truyền IV 10 phút. Các mẫu huyết thanh được thu gom trước khi sử dụng thuốc, 1, 4, 8 giờ vào ngày sử dụng thuốc, và 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, và 42 (1008 giờ) ngày sau khi sử dụng đối với Hợp chất M và Hợp chất A; và chỉ đến ngày 14 đối với Hợp chất O và Hợp chất E. Các nồng độ huyết thanh của các phân tử được sử dụng được đo bằng thử nghiệm liên kết phối tử (ELISA).

Đường cong điều chỉnh chuẩn và các mẫu kiểm soát chất lượng (QC) được điều chế trong huyết thanh 100% cho mỗi chất đang được phân tích. Mỗi đường cong chuẩn bao gồm bảy điểm khác không bắt đầu ở 10240 ng/ml sau đó được pha loãng thành dãy 3x. Mẫu trắng (chất nền không chứa chất đang được phân tích) cũng được bao gồm. Bốn mẫu QC ở các khoảng thấp, trung bình, cao được điều chế bắt đầu từ 2560 ng/ml, sau đó được pha loãng thành dãy 4 lần. Đường cong chuẩn và các mẫu QC được lưu trữ lạnh đến khi phân tích mẫu, tại thời điểm đó chúng được pha loãng 20 lần để bắt chước các mẫu thử nghiệm. Đường cong chuẩn và các mẫu QC được đưa vào hai lần trong mỗi lần chạy phân tích. Các giới hạn định lượng trên và dưới được xác định là các điểm cao nhất và thấp nhất của đường cong chuẩn để có lặp lại nồng độ tính ngược không vượt quá 25 phần trăm (%) nồng độ danh định. Tiêu chuẩn chấp nhận cho các điểm của đường cong chuẩn và các mẫu QC là 25 phần trăm (%) nồng độ danh định.

Các đĩa Nunc ELISA được phủ bằng 1µl IgG dê kháng người đã được hấp thụ ở khỉ (Southern Biotech) làm chất bắt giữ và được ủ qua đêm ở 2-8°C. Sau khi rửa và

phong bế các đĩa bằng đệm rửa (0,05% (v/v) Tween 20 trong nước muối đệm phosphat (PBS)) và đệm phong bế (5% albumin huyết thanh bò (BSA) trong PBS), các mẫu chuẩn, QC, và chưa biết, đã pha loãng 1:20, 1:400 và 1:8000 bằng huyết thanh khỉ 5% (huyết thanh khỉ từ Innovative Research) được bổ sung vào các giếng của đĩa và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các giếng của đĩa được rửa bằng đệm rửa và được bổ sung IgG dê kháng người đã được biotinyl hóa được hấp thu ở khỉ (Southern Biotech) làm chất phản ứng thứ cấp và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các đĩa được rửa 3 lần và được bổ sung 100µl 1µg/ml streptavidin liên hợp peroxidaza trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó thêm 3 phút rửa và bổ sung 100µl cơ chất 3,3',5,5'-Tetrametylbenzidin (TMB, BioFX) trong 3-4 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung 100µl dung dịch dừng (BioFX) và độ hấp thụ được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa Molecular Devices với phần mềm SoftmaxPro, phiên bản 5.4.1.

Kết quả

Các thử nghiệm PK liều đơn IV cho hai cặp hợp chất thử nghiệm (Hợp chất M và Hợp chất A; và Hợp chất O và Hợp chất E) được thực hiện ở khỉ cynomolgus đực (N=3 mỗi nhóm) chưa quen thử nghiệm sinh học. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng với liều 1mg/kg bằng cách truyền IV trong 10 phút. Các mẫu huyết thanh được thu gom trước khi sử dụng liều, 1, 4, 8 giờ vào ngày sử dụng liều, và 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, và 42 (1008 giờ) ngày sau khi sử dụng liều đối với Hợp chất M và Hợp chất A; và chỉ đến ngày thứ 14 đối với Hợp chất O và Hợp chất E. Các nồng độ huyết thanh của các phân tử đã sử dụng được đo bằng thử nghiệm liên kết phối tử (ELISA).

Các nồng độ huyết thanh (trung bình và SD) cho mỗi phân tử được tóm tắt trong Bảng 14.

Bảng 14: Các nồng độ huyết thanh (trung bình±SD, N=3) đối với các hợp chất thử nghiệm ở khỉ cynomolgus

Thời gian	Hợp chất M		Hợp chất A		Hợp chất O		Hợp chất E	
	Trung	SD	Trung	SD	Trung	SD (nM)	Trung	SD

(ngày)	bình (nM)	(nM)	bình (nM)	(nM)	bình (nM)		bình (nM)	(nM)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	89,62	26,41	115,60	15,44	96,69	23,15	107,57	10,43
0,167	75,30	17,97	108,03	22,92	92,29	19,75	102,36	4,81
0,333	69,71	9,19	89,15	16,32	65,27	11,53	86,45	10,65
1	54,49	13,94	63,68	6,69	30,10	12,41	52,87	8,85
2	35,17	8,93	49,95	6,04	7,44	3,22	32,51	6,30
3	18,58	6,66	43,51	6,64	4,14	0,70	24,65	6,49
4	13,86	5,61	40,02	8,50	2,76	0,25	19,02	4,84
5	9,55	3,40	43,69	19,63	1,96	0,09	13,98	3,84
7	3,76	1,31	27,84	3,29	1,08	0,21	8,49	3,38
10	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,3797	NA
14	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
21	BQL	BQL	BQL	BQL				
28	BQL	BQL	BQL	BQL				
35	BQL	BQL	BQL	BQL				
42	BQL	BQL	BQL	BQL				

BQL: giới hạn định lượng dưới

NC: không tính được, N=1

Các tham số dược động học (PK) của các hợp chất thử nghiệm này được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin 6.1 (Certara, MD, USA) bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận không ngăn cho liều truyền IV. Các mẫu huyết thanh thể hiện sự giảm đột ngột nồng độ ở thời điểm bất kỳ sau khi sử dụng liều và tất cả các mẫu sau đó, trong đó các động vật cụ thể bị loại khỏi đánh giá tham số PK. Phân tích thêm đã chỉ ra là sự giảm đột ngột nồng độ sau vài ngày đầu tiên là do sự phát triển của các kháng thể kháng hợp chất đối với phân tử sinh học được làm tương thích với người ở khỉ. Chỉ số liệu bảy ngày đầu tiên từ từng động vật được bao gồm trong phân tích PK này. Các biểu đồ nồng độ-thời gian được thể hiện trong các Fig. 2 và 3 cho hai cặp hợp chất thử nghiệm này. Các tham số PK chính (trung bình± SD)

cho hai cặp hợp chất thử nghiệm được tóm tắt trong Bảng 15.

Bảng 15: Các tham số PK chính (trung bình ±SD; N=3) của hai cặp hợp chất thử nghiệm ở khỉ cynomolgus sau khi sử dụng liều truyền IV 1mg/kg trong 10 phút

Hợp chất ID	AUC (nM.ngày)	CL (ml/ngày/kg)	Vss (ml/kg)	T1/2 (ngày)	MRT (ngày)
Hợp chất M	186 ± 48,3	28,2 ± 7,8	62,4 ± 13,7	1,6 ± 0,04	2,2 ± 0,1
Hợp chất A	592 ± 68,3	8,5 ± 1,1	71,5 ± 8,9	6,2 ± 0,5	8,4 ± 1,0
Hợp chất O	98,0 ± 14,7	51,8 ± 7,8	76,1 ± 30,3	2,3 ± 0,8	1,4 ± 0,4
Hợp chất E	244 ± 54,6	21,2 ± 4,5	65,0 ± 3,9	2,5 ± 0,3	3,1 ± 0,5

Hợp chất A, hợp chất thử nghiệm có đột biến YTE thể hiện sự giảm 3,3 lần độ thanh thải (CL) và tăng 3,9 lần về thời gian bán thải cuối cùng (T1/2) so với hợp chất thử nghiệm tương ứng không chứa đột biến YTE (Hợp chất M). Hợp chất E, hợp chất thử nghiệm có đột biến YTE thể hiện sự giảm 2,4 lần về CL so với hợp chất thử nghiệm tương ứng không chứa đột biến YTE (Hợp chất O).

Ví dụ 15. Dự đoán liều hợp chất được lấy làm ví dụ trên người và PK người

Dự đoán PK người:

Dự đoán PK người của Hợp chất E được thực hiện bằng cách lập tỉ lệ tương quan từ các tham số PK thu được ở khỉ cynomolgus bằng cách sử dụng hệ số giảm 2 lần về độ thanh thải ở người so với khỉ trong khi vẫn giữ nguyên thể tích phân bố. Do đó, độ thanh thải ở người được dự đoán là 12,1ml/ngày/kg với thời gian bán thải cuối cùng là 7,4 ngày.

Dự đoán liều trên người:

Dự đoán liều trên người được thực hiện dựa vào số liệu tiếp xúc rộng rãi-tác dụng sẵn có từ các thử nghiệm lâm sàng của golimumab ở các quần thể bệnh nhân đa dạng. Golimumab (Simponi®) được chấp thuận để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), viêm cột sống dính khớp (AS), và bệnh viêm khớp

vảy nến (PsA) với liều dưới da 50mg hàng tháng (SC), và các bệnh nhân mắc bệnh viêm loét đại tràng (UC) với liều dưới da 100mg hàng tháng. Simponi® đạt được nồng độ đáy (Ctrough) xấp xỉ 3,2nM ở các bệnh nhân RA (liều SC 50mg hàng tháng) và 9,7nM (liều SC 100mg hàng tháng) ở bệnh nhân UC (Simponi® BLA, 2009; Sandborn, 2013). Các trị số này được sử dụng làm điểm chuẩn cho các nồng độ đáy điều trị lần lượt đối với AS và CD. Các mức nồng độ đáy ở các liều được sử dụng lâm sàng của Stelara là khoảng 6nM. Dựa trên quan sát về hiệu lực cao gấp 3 lần của Hợp chất E so với ustekinumab (Stelara®), các trị số nồng độ đáy ~ 2nM là cần thiết để Hợp chất E kiểm soát được IL23. Vì nồng độ đáy để kiểm soát TNF là lớn hơn so với để kiểm soát IL23, nồng độ đáy 9,7nM đối với Simponi® được sử dụng cho các phương án tiêm.

Việc lập mô hình chia ngăn số liệu PK ở khỉ cynomolgus (mô hình chia ngăn 2) sau đó là các mô phỏng Monte-Carlo bằng cách sử dụng kỹ thuật lập tỉ lệ giảm 2 lần CL, 73% sinh khả dụng, và thay đổi đồng thời các hằng số tốc độ thanh thải và phân bố với CV danh định 30% và sự phân phối loga chuẩn thể hiện là các liều SC 54mg (khoảng tin cậy 90% 31 – 90mg) được sử dụng một lần mỗi hai tuần sẽ duy trì nồng độ đáy là 9,7nM.

Ví dụ 16. Tinh chế các hợp chất

Phương pháp

Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng Mab Select SuRe như là bước tinh chế ái lực. Tránh dung dịch rửa có nồng độ muối cao để ngăn ngừa sự kết tập. Việc rửa giải được thực hiện bằng cách sử dụng đệm Natri Axetat độ pH=3,5. Sau khi tinh chế Mab Select SuRE, mẫu này được trung hòa và được đưa lên nhựa Hydroxyapatit loại I và được rửa giải bằng cách sử dụng nhiều nồng độ đệm phosphat khác nhau. Đỉnh monome rửa giải ~140mM NaPhosphat 100mM NaCl độ pH=7,0 và đỉnh kết tập được rửa giải ở ~200mM NaPhosphat 100mM NaCl độ pH=7,0. Tiếp theo hydroxyapatit, mẫu này hằng định >95% monome.

Thử nghiệm tốc độ lắng (Sedimentation velocity: SV) bằng siêu ly tâm phân tích (AUC) được sử dụng để cung cấp thông tin về độ tinh khiết của mẫu và trạng thái kết tập. Các mẫu được ly tâm trong XL-I tối ưu (Beckman Coulter, Fullerton, CA) ở

20°C bằng cách sử dụng rôto 4 lỗ An60Ti chạy ở tốc độ 40.000 vòng/phút. Quá trình lắng được theo dõi bằng độ hấp thụ cực tím ở 280nm, bằng cách sử dụng đệm pha loãng tương ứng làm đệm tham chiếu. Sự thay đổi về phân bố nồng độ trong tế bào siêu ly tâm theo thời gian được thu thập bằng cách sử dụng phần mềm hoạt động XL-I và được phân tích bằng cách sử dụng mô hình phân bố liên tục c(S) trong phần mềm SEDFIT (phiên bản 14.1) để tạo ra phân bố của hệ số lắng. Tỉ lệ phần trăm monome được tính dựa vào diện tích đỉnh được hợp nhất.

Kết quả

Kết quả về tinh chế các hợp chất được thể hiện trong bảng 16. Số liệu này thể hiện là các hợp chất có độ tinh khiết và đồng nhất cao chứng tỏ độ ổn định tốt.

Bảng 16.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Tỉ lệ phần trăm monome (Tốc độ lắng)	99,4	99,0

Ví dụ 17: Profin đo phổ khối lượng của các hợp chất

Phương pháp

Mẫu tự nhiên

Quy trình này tạo ra khối lượng nguyên vẹn của hợp chất hoặc protein này. 2ul mẫu được tiêm lên cột Agilent PoroShell 300SB-C8, 5um, (75x1,0mm). Nhiệt độ cột là 80°C và tốc độ dòng là 50ul/phút. Hợp chất hoặc protein được rửa khỏi cột bằng gradien từ 20%B ở 0 phút đến 85%B ở 10 phút. Pha động A là Nước/Axetonitril/Axit Formic (99/1/0,1) và Pha động B là Axetonitril/Nước/Axit Formic (95/5/0,1). Dòng ra được dẫn vào máy đo phổ khối lượng Agilent 6210 TOF, được quét từ khối lượng 600 đế khối lượng 3200. Số liệu thô được giải chập bằng chương trình MassHunter.

Mẫu giảm

Quy trình này tạo ra khối lượng protein hoặc chuỗi nhẹ và khối lượng của chuỗi nặng. 2ul của 50mM TCEP được bổ sung vào 10ul mẫu và 10ul 8M Guanidin và được ủ trong 15 phút ở 37°C. 2ul mẫu này được tiêm như trên đây, với các khác biệt sau đây: nhiệt độ cột là 60°C và khoảng khối lượng là 600-2000.

Mẫu được khử glycosyl hóa

Quy trình này tạo ra khối lượng được khử glycosyl hóa của protein hoặc chuỗi

nhẹ và chuỗi nặng. 10ul của mẫu, 10ul của 200mM NH_4HCO_3, 2ul 50mM TCEP, và 1ul (1:10) PNGaza F (hoặc 1ul hỗn hợp được khử glycosyl hóa QA nếu có các phản ứng glycosyl hóa liên kết O) được ủ trong 3 giờ ở 37°C. Việc ủ được tăng cường đến qua đêm cho các mẫu được glycosyl hóa mạnh. Sau đó, 25ul 8M Guanidin và 4ul 50mM TCEP được bổ sung vào và được ủ trong 15 phút ở 37°C. Mẫu này được tiêm như trên đây cho mẫu giảm.

Lập bản đồ peptit protein bằng phép đo phổ khối lượng

25ul mẫu được bổ sung vào 25ul 8M ure trong 400mM amoni bicacbonat. Sau đó 5ul 50mM TCEP được bổ sung vào và mẫu này được ủ trong 15 phút ở 60°C. Sau khi để nguội mẫu đến nhiệt độ phòng, 5ul của150mM iodoaxetamit được bổ sung vào và mẫu này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau khi bổ sung 40ul nước, 5ul trypsin trong 1mM HCl được bổ sung vào để thu được enzym cuối cùng: tỉ lệ cơ chất là 1:50. Mẫu này được ủ ở 37°C qua đêm. Sau đó 5ul được tiêm lên cột Thermo Hypurity C18, 100x1,0mm. Tốc độ dòng là 80ul/phút. Protein này được rửa ra khỏi cột với gradien từ 0%B ở 0 phút đến 40%B ở 33 phút. Pha động A là Nước/Axetonitril/Axit Formic (99/1/0,1) và Pha động B là Axetonitril/Nước/Axit Formic (95/5/0,1). Dòng ra được dẫn vào máy đo phổ khối lượng Thermo Orbitrap Velos. Sự kiện quét đầu tiên là trong FT, và quét từ khối lượng 300 đến khối lượng 2000 với độ phân giải là 30.000. Các sự kiện quét từ thứ hai đến thứ bảy là trong IT (bẫy ion) và phân đoạn 6 ion mạnh nhất từ sự kiện quét đầu tiên. Các peptit chứa hiện tượng glycosyl hóa được lập profin bằng kỹ thuật chiết thủ công và các tỉ lệ phần trăm được tính toán dựa vào độ cao của đỉnh.

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trong bảng 17. Số liệu này thể hiện trình tự axit amin dự kiến và cấu trúc đã được biểu hiện và thu hồi mà không có sự hỗn tạp không mong muốn. Mô hình glycosyl hóa là điển hình của kháng thể thông thường được biểu hiện trong các tế bào CHO và không thể hiện các cấu trúc không điển hình bất kỳ.

Bảng 17.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Phép đo phổ khối lượng: Profin khối	Trình tự nguyên	Trình tự nguyên vẹn/bắt

lượng phân tử nguyên vẹn	vẹn/bắt cặp	cặp
Phép đo phổ khối lượng: Profin glycosyl hóa	Không xác định	Tương tự như IgG được biểu hiện trong CHO

Ví dụ 18: Độ ổn định nhiệt của các hợp chất

Phương pháp

Sự kết tụ và tháo gấp do nhiệt của các dung dịch chứa hợp chất với nồng độ 2mg/ml trong đệm phosphat được theo dõi từ 20°C đến 110°C với tốc độ quét là 60°C/giờ bằng DSC mao dẫn tự động (MicroCal, LLC, Boston). Hai lần quét với đệm tương ứng được thực hiện để thiết lập lịch sử nhiệt của dụng cụ và để thu được đường cơ sở của dụng cụ cho mỗi mẫu, với biểu đồ nhiệt protein sau đó trừ đi trị số trung bình của các lần quét này để thu được nhiệt dung biểu kiến. Sau đó các lần quét chuẩn hóa được phân tích bằng Origin 7.0. Mỗi biểu đồ nhiệt nhiệt dung tạo thành được trừ đi các đường cơ sở trước chuyển tiếp, để thu được nhiệt dung thừa tạo thành (Cp,ex) dưới dạng hàm số theo nhiệt độ. Các trị số đã báo cáo về nhiệt độ chuyển tiếp (Tm) thể hiện các vị trí của các cực đại đỉnh được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường biểu đồ nhiệt thử nghiệm.

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trong bảng 18. Số liệu này thể hiện là các hợp chất là ổn định và báo hiệu khả năng có thời gian bán thải dài.

Bảng 18.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Độ ổn định nhiệt (°C)	57,9, 72,1, 82,9	67,6, 83,1

Ví dụ 19: Độ tan của các hợp chất

Phương pháp

Các mẫu hợp chất được cô đặc từ từ đến nồng độ cao nhất có thể mà không có kết tủa quan sát được bằng cách sử dụng máy lọc ly tâm Amicon Ultra với khối lượng phân tử ngưỡng là 50.000 Dalton (Millipore, Billerica). Các dung dịch protein cô đặc này sau đó được phân tích trong thử nghiệm SV bằng AUC để cung cấp thông tin về

độ tinh khiết của mẫu và các trạng thái kết tập (tham khảo Ví dụ 16 về độ tinh khiết với chi tiết về phương pháp).

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trong bảng 19. Số liệu thể hiện là các hợp chất này hòa tan được và ổn định giữ được tỉ lệ phần trăm monome cao mà không cần tá dược bào chế hoặc bổ sung thêm.

Bảng 19.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Độ tan (Nồng độ)	48 mg/ml	51 mg/ml
Tỉ lệ phần trăm monome	98,6	97,0

Ví dụ 20: Hóa trị của các hợp chất

Phương pháp

Việc đo hóa trị cho các mẫu hợp chất trong 50 mM KCl và 10 mM đệm natri axetat ở độ pH=5,0 được thực hiện trên thiết bị Beckman Coulter (Fullerton, California) ProteomeLab PA800™ được lắp với máy dò độ hấp thụ cực tím (UV), với bước sóng làm việc là 214nm. Hệ thống này được duy trì ở 20°C và mao dẫn amin eCap với đường kính trong là 50µm (Beckman Coulter, phần #477431) được sử dụng. Mao dẫn này được rửa bằng 100mM NaOH, dung dịch tái tạo amin (Beckman Coulter, phần # 477433) và đệm chạy trước mỗi lần tiêm mẫu. Thời gian dịch chuyển cho các mẫu này được đo ở hiệu điện thế là 10 kV, 14 kV, và 18 kV. Dimetylformamit (DMF) (0,005%) (Pierce) được sử dụng làm chất đánh dấu dòng điện thẩm (EOF). Số liệu được thu thập bằng cách sử dụng phần mềm 32 Karat™ (v7.0). Hệ số khuếch tán được xác định từ thử nghiệm SV qua AUC.

Kết quả

Số liệu về hóa trị (xem Bảng 20) thể hiện độ ổn định keo của các hợp chất trong dung dịch, nghĩa là tương tác thực giữa protein và protein trong dung dịch. Các hợp chất có hóa trị lớn hơn 15 có tương tác đẩy thực mạnh và có khả năng cao để được bào chế ở nồng độ cao.

Bảng 20.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Hóa trị, độ pH=5,0	20,9	24,4

Ví dụ 21: Khả năng gây miễn dịch được dự đoán trên máy điện toán

Phương pháp

Khả năng gây miễn dịch của các liệu pháp protein được dự đoán trên máy điện toán bằng cách sử dụng công cụ máy điện toán, EpiMatrix được phát triển bởi EpiVax, Inc. (Providence, RI). EpiMatrix kết hợp dự đoán về epitop trợ giúp T cũng như T-regitop, trong đó epitop trợ giúp T là để gây ra đáp ứng miễn dịch còn T-regitop là ức chế. Nói ngắn gọn, trình tự protein này trước hết được phân tích thành các khung peptit 9 phân tử gối nhau mà đã được chứng minh là lõi của liên kết HLA lớp II. Khả năng liên kết của các peptit 9 phân tử với mỗi alen trong số tám alen HLA lớp II thông thường được đánh giá dựa vào số liệu thử nghiệm hoặc dự đoán trên máy điện toán. Điểm số được tạo ra để phản ánh khả năng liên kết của peptit 9 phân tử đối với mỗi alen HLA và sự chuẩn hóa được thực hiện để có thể so sánh peptit 9 phân tử bất kỳ qua nhiều alen HLA và cho phép dự đoán khả năng gây miễn dịch trên thang chung. Cuối cùng, chương trình này tạo ra "điểm số về khả năng gây miễn dịch" toàn phần, điểm số Epx được điều chỉnh tReg, mà cùng với các quyết định về khả năng gây miễn dịch khác giúp cho việc ra quyết định xác đáng về khả năng các hợp chất này sẽ gây ra đáp ứng miễn dịch trên in vivo.

Kết quả

Các kết quả này được thể hiện trong bảng 21. Điểm số về khả năng gây miễn dịch toàn phần cho các hợp chất này là thấp và dự đoán là các hợp chất này có khả năng không gây ra đáp ứng miễn dịch mạnh trên in vivo.

Bảng 21.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
EpiVax	-37,7, -35,6	-31,1, -46,8

Chuẩn hóa các điểm số đặc hiệu alen

Ví dụ 22: Độ ổn định trong máu toàn phần của các hợp chất

Phương pháp

Thử nghiệm nhiễu trong máu toàn phần được phát triển trên Octet RED96 để phát hiện các tác động của sự liên kết không đặc hiệu hoặc sự liên kết ngoài đích đối với các hợp chất khi có mặt máu toàn phần (WB). Các dung dịch hợp chất trong máu toàn phần và đệm chạy động học 1x (1xkb) được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 48 giờ. Các phép đo động học cho các mẫu hợp chất đã ủ được thực hiện với Octet RED96 được lắp với các đầu cảm biến sinh học streptavidin (SA) (ForteBio, Menlo Park, CA) ở 27°C. Tỉ lệ của các hằng số liên kết/tín hiệu liên kết trong đệm và máu toàn phần được báo cáo. Tỉ lệ < 2 được xem là không có nhiễu.

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trong bảng 22.

Bảng 22.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Tỉ lệ tín hiệu liên kết trong máu toàn phần/đệm động học so với hu TNFa	1,5	1,4
Tỉ lệ của tín hiệu liên kết trong máu toàn phần/đệm động học	1,8	1,3

Ví dụ 23: Tóm tắt các tham số được thử nghiệm

Tóm tắt về số liệu tham số cho một số hợp chất được thể hiện trong bảng 23 dưới đây.

Bảng 23.

Tham số	Hợp chất A	Hợp chất E
Tỉ lệ phần trăm monome sau quy trình tinh chế hai bước	99,4%	99%
Profin đo phổ khối lượng	Không thay đổi	Không thay đổi
pI như được xác định bởi IEF (độ đồng nhất)	~8,8	~8,8
Độ ổn định nhiệt (phép đo nhiệt quét vi sai)	57,9, 72,1, 82,9	67,6, 83,1
Độ tan	48 mg/ml	51 mg/ml
Hóa trị ở độ pH=5,0	20,9	24,4

Khả năng gây miễn dịch được dự đoán (EpiVax Score)	-37,69, -35,57	-31,1, -46,8
Độ ổn định máu toàn phần (WB người, 48 giờ ở 37C); duy trì liên kết với IL23 và TNFa	Được giữ nguyên	Được giữ nguyên

Trình tự

SEQ ID NO	Trình tự
1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSS
2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIK
3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGL EWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIK
5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYAMHWVRQAPGDGL EWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
6	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIK
7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDQTIHWMRQAPGQG LEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLVTVSS
8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL

	LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIK
9	GGGSGGG
10	LGGGSG
11	FNRGES
12	VEPKSS
13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK

	ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS

	CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG

	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG

	MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
29	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN

	WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA

	SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
37	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
38	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
39	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
40	EPKSCDKTHTCPPCP
41	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
42	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
43	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

	KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
45	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

	YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC

	KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
51	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK

	VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
53	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
54	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

55	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
56	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
58	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL

	LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
60	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
61	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
62	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
63	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV

	CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

	YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
69	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC

	KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
70	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
71	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
72	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF

	TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
73	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

75	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
77	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL

	LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
79	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
80	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

	KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
81	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
82	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
83	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV

	CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT

	YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
88	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA

	SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
90	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
92	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK

	VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
94	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
97	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
98	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL

	LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
99	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL

	PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
101	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
102	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
103	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP

	REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
104	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
105	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
106	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

	SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
107	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
108	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
109	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC

	KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
110	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGDGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
111	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
112	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK

	VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
113	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

115	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
116	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
117	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
118	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL

	LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
119	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
120	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

	TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
121	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
122	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
123	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

	PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
124	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
125	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
126	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY

	TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
127	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
128	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
129	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK

	ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF

	TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
133	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
134	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

135	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
136	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGK VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQG TLVTVSSLGGGSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
137	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYG MDVWGQGTTVTVSSLGGGSGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
138	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL

	LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
139	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
140	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS

	KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
141	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
142	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDVADYFCHQYSS YPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQ GTLVTVSSFNRGESASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG
143	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNR APYTFGQGTKVEIKGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTDQTIHWMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGT LVTVSSVEPKSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

	EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
144	MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTL FCLLHFGVIGPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVA NPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVL FKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAE AKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL
145	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLA WSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRDNSQFC LQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLGLSQLLQP EGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHG AATLSP
146	DYAMH
147	AITWNSGHIDYADSVEG
148	VSYLSTASSLDY
149	RASQGIRNYLA
150	AASTLQS
151	QRYNRAPYT
152	SYAMH
153	FMSYDGSNKKYADSVKG
154	NYYYYGMDV
155	RASQSVYSYLA
156	DASNRAT
157	QQRSNWPPFT
158	DQTIH
159	YIYPRDDSPKYNENFKG
160	PDRSGYAWFIY
161	KASRDVAIAVA
162	WASTRHT
163	HQYSSYPFT

Các phương án khác

Tất cả các dấu hiệu được mô tả trong phần mô tả này có thể được kết hợp trong tổ hợp bất kỳ. Mỗi dấu hiệu được mô tả trong phần mô tả này có thể được thay thế

bằng dấu hiệu khác có với mục đích tương tự, tương đương, giống hệt hoặc gần giống. Do đó, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, mỗi dấu hiệu đã mô tả chỉ là một ví dụ trong một chuỗi chung các dấu hiệu tương tự hoặc tương đương.

Từ phần mô tả trên đây, một người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng đánh giá các đặc điểm quan trọng của bản mô tả này, và không vượt ra khỏi phạm vi và tinh thần của sáng chế, có thể tạo ra nhiều thay đổi và cải biến khác nhau cho bản mô tả này để làm cho nó thích hợp với các ứng dụng và điều kiện khác nhau. Do đó, các phương án khác cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất chứa polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó:

(A) polypeptit thứ nhất này chứa theo hướng từ đầu cuối N đến đầu cuối C:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (VL1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (VH2) đặc hiệu với protein đích thứ hai;

(iii) vùng hằng định chuỗi nặng 1 (CH1);

(iv) vùng bản lề thu được từ IgG1 hoặc từ IgG4;

(v) vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2); và

(vi) vùng hằng định chuỗi nặng 3 (CH3);

(B) polypeptit thứ hai này chứa theo hướng từ đầu cuối N đến đầu cuối C:

(i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (VL2) đặc hiệu với protein đích thứ hai này;

(ii) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (VH1) đặc hiệu với protein đích thứ nhất này; và

(iii) vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL),

(C) ngoài ra trong đó:

(i) VL1 và VH1 này liên hợp để tạo ra vị trí liên kết mà liên kết với protein đích thứ nhất này;

(ii) VL2 và VH2 này liên hợp để tạo ra vị trí liên kết mà liên kết với protein đích thứ hai này;

(iii) vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) này chứa tyrosin ở vị trí 252, threonin ở vị trí 254 và axit glutamic ở vị trí 256, được đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat; và

(iv) protein đích thứ nhất này là TNF-alpha và protein đích thứ hai này là IL-23A hoặc protein đích thứ nhất này là IL-23A và protein đích thứ hai này là TNF-alpha,

(D) và trong đó:

(i) VL1 này chứa SEQ ID NO:8, VH1 này chứa SEQ ID NO:7, VL2 này chứa SEQ ID NO:4 hoặc 6 và VH2 này chứa SEQ ID NO:3 hoặc 5;

(ii) VL1 này chứa SEQ ID NO:4 hoặc 6, VH1 này chứa SEQ ID NO:3 hoặc 5, VL2 này chứa SEQ ID NO:8 và VH2 này chứa SEQ ID NO:7;

(iii) VL1 này chứa SEQ ID NO:8, VH1 này chứa SEQ ID NO:7, VL2 này chứa SEQ ID NO:2 và VH2 này chứa SEQ ID NO:1; hoặc

(iv) VL1 này chứa SEQ ID NO:2, VH1 này chứa SEQ ID NO:1, VL2 này chứa SEQ ID NO:8 và VH2 này chứa SEQ ID NO:7.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

(1) trong (D) (ii) VL1 này chứa SEQ ID NO:4, VH1 này chứa SEQ ID NO:3, VL2 này chứa SEQ ID NO:8 và VH2 này chứa SEQ ID NO:7; hoặc

(2) trong (D) (ii) VL1 này chứa SEQ ID NO:6, VH1 này chứa SEQ ID NO:5, VL2 này chứa SEQ ID NO:8 và VH2 này chứa SEQ ID NO:7; hoặc

(3) trong (D) (i) VL2 này chứa SEQ ID NO:4, VH2 này chứa SEQ ID NO:3, VL1 này chứa SEQ ID NO:8 và VH1 này chứa SEQ ID NO:7; hoặc

(4) trong (D) (i) VL2 này chứa SEQ ID NO:6, VH2 này chứa SEQ ID NO:5, VL1 này chứa SEQ ID NO:8 và VH1 này chứa SEQ ID NO:7; hoặc

(5) polypeptit thứ nhất này chứa thêm cầu nối thứ nhất giữa VL1 này và VH2 này và polypeptit thứ hai này chứa thêm cầu nối thứ hai giữa VL2 này và VH1 này, tùy ý trong đó cầu nối thứ nhất này hoặc cầu nối thứ hai này chứa trình tự axit amin GGGSGGG (SEQ ID NO:9) hoặc cầu nối thứ nhất này và cầu nối thứ hai này chứa trình tự axit amin GGGSGGG (SEQ ID NO:9); hoặc

(6) trong đó CL này và CH1 này được liên hợp với nhau qua cầu nối disulfua để tạo ra vùng C1; tùy ý trong đó polypeptit thứ nhất này chứa thêm cầu nối thứ ba giữa VH2 này và CH1 này và polypeptit thứ hai này chứa thêm cầu nối thứ tư giữa VH1 này và CL này và tùy ý trong đó cầu nối thứ ba này chứa trình tự axit amin FNRGES (SEQ ID NO:11) hoặc cầu nối thứ tư này chứa trình tự axit amin VEPKSS (SEQ ID NO:12) hoặc cầu nối thứ ba này chứa trình tự axit amin FNRGES (SEQ ID NO:11) và cầu nối thứ tư chứa trình tự axit amin VEPKSS (SEQ ID NO:12) hoặc cầu nối thứ ba

này hoặc cầu nối thứ tư này chứa trình tự axit amin LGGGSG (SEQ ID NO:10) hoặc cầu nối thứ ba này và cầu nối thứ tư này chứa trình tự axit amin LGGGSG (SEQ ID NO:10).

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng 2 (CH2) này chứa alanin ở vị trí 234 và alanin ở vị trí 235, được đánh số theo chỉ số EU như trong Kabat.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trình tự axit amin của vùng hằng định chuỗi nặng 2 này (CH2) hoặc vùng hằng định chuỗi nặng 3 này (CH3) thu được từ IgG1 hoặc từ IgG4.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vùng bản lề này chứa trình tự axit amin EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này bao gồm hai polypeptit thứ nhất này và hai polypeptit thứ hai này, trong đó hai polypeptit thứ nhất này được liên hợp với nhau qua ít nhất một liên kết disulfua.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

(i) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:13 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:14;

(ii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:15 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:16;

(iii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:17 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:18;

(iv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:19 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:20;

(v) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:21 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:22;

(vi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:23 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:24;

(vii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:25 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:26;

(viii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:27 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:28;

(ix) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:29 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:30;

(x) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:31 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:32;

(xi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:33 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:34;

(xii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:35 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:36;

(xiii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:54 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:55;

(xiv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:58 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:59;

(xv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:66 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:67;

(xvi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:72 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:73;

(xvii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:78 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:79;

(xviii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:86 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:87;

(xix) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:94 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:95;

(xx) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:102 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:103;

(xxi) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:110 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:111;

(xxii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:118 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:119;

(xxiii) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:126 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:127;

(xxiv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:134 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:135; hoặc

(xxv) polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:142 và polypeptit thứ hai này chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:143;

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này chứa hai polypeptit thứ nhất này và hai polypeptit thứ hai này, trong đó hai polypeptit thứ nhất này được liên hợp với nhau qua ít nhất một liên kết disulfua và trong đó mỗi polypeptit thứ nhất này được liên kết với một trong số các polypeptit thứ hai này qua ít nhất một liên kết disulfua.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này chứa hai polypeptit thứ nhất này và hai polypeptit thứ hai này, trong đó mỗi polypeptit thứ nhất này chứa CH1, CH2 và CH3 và mỗi polypeptit thứ hai này chứa CL và trong đó CH2 và CH3 của một trong số các polypeptit thứ nhất liên hợp với CH2 và CH3 của các polypeptit thứ nhất còn lại và CH1 của mỗi polypeptit thứ nhất này liên hợp với CL của một trong các polypeptit thứ hai này để tạo ra phân tử hóa trị bốn.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9.

11. Axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa polypeptit theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9, tùy ý được chứa trong vectơ, vectơ này tùy ý chứa thêm trình tự khởi động liên kết động với axit nucleic này.

12. Tế bào chứa axit nucleic hoặc vectơ chứa axit nucleic theo điểm 11.

13. Phương pháp sản xuất polypeptit theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9 bao gồm bước thu được tế bào theo điểm 12 và biểu hiện axit nucleic này trong tế bào này; phương pháp này bao gồm thêm bước phân lập và tinh chế polypeptit này.

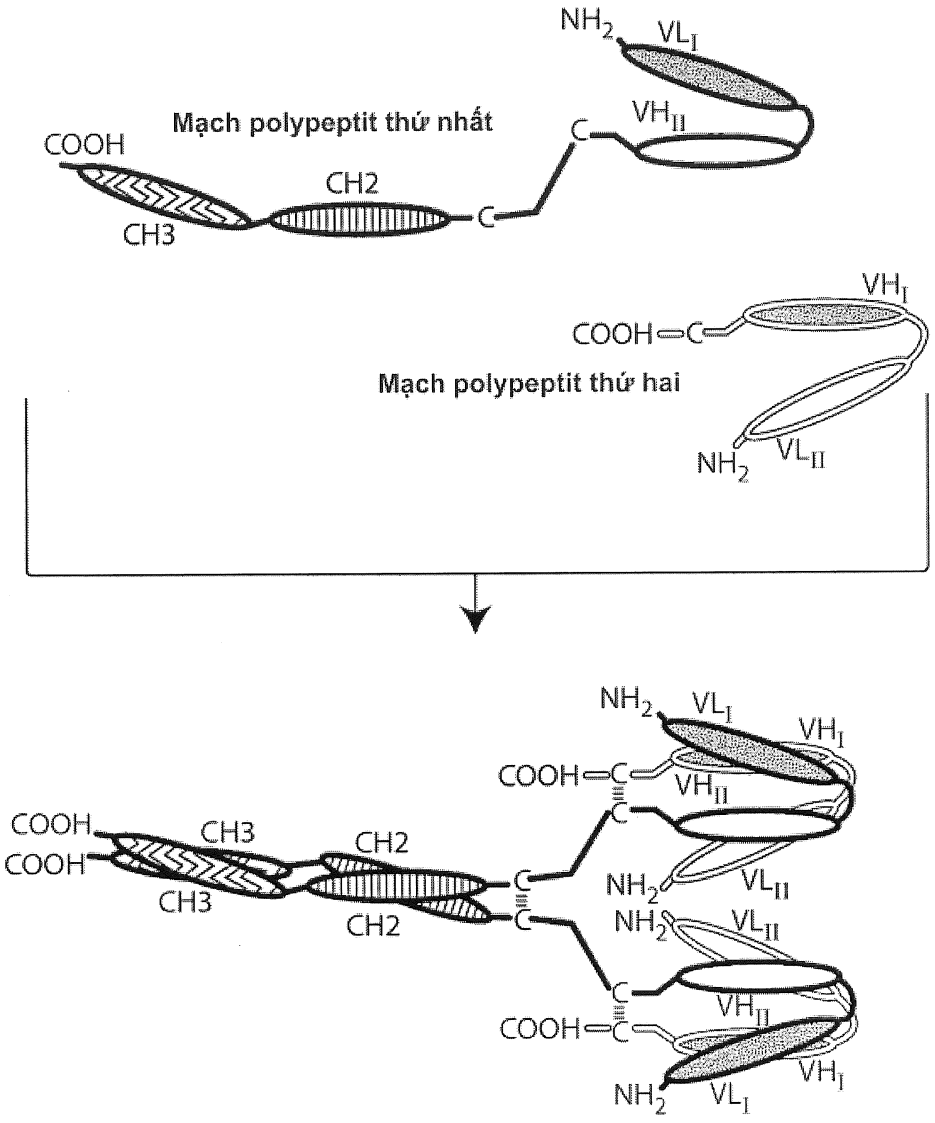

NH2
VLI
VHII
Mạch polypeptit thứ nhất
COOH
CH2
CH3
VHI
COOH
Mạch polypeptit thứ hai
NH2
VLII
NH2
VLI
VHI
COOH
VHII
COOH
CH3
CH2
COOH
CH3
CH2
NH2
VLII
NH2
VLII
VHII
COOH
VHI
NH2
VLI

FIG. 1A

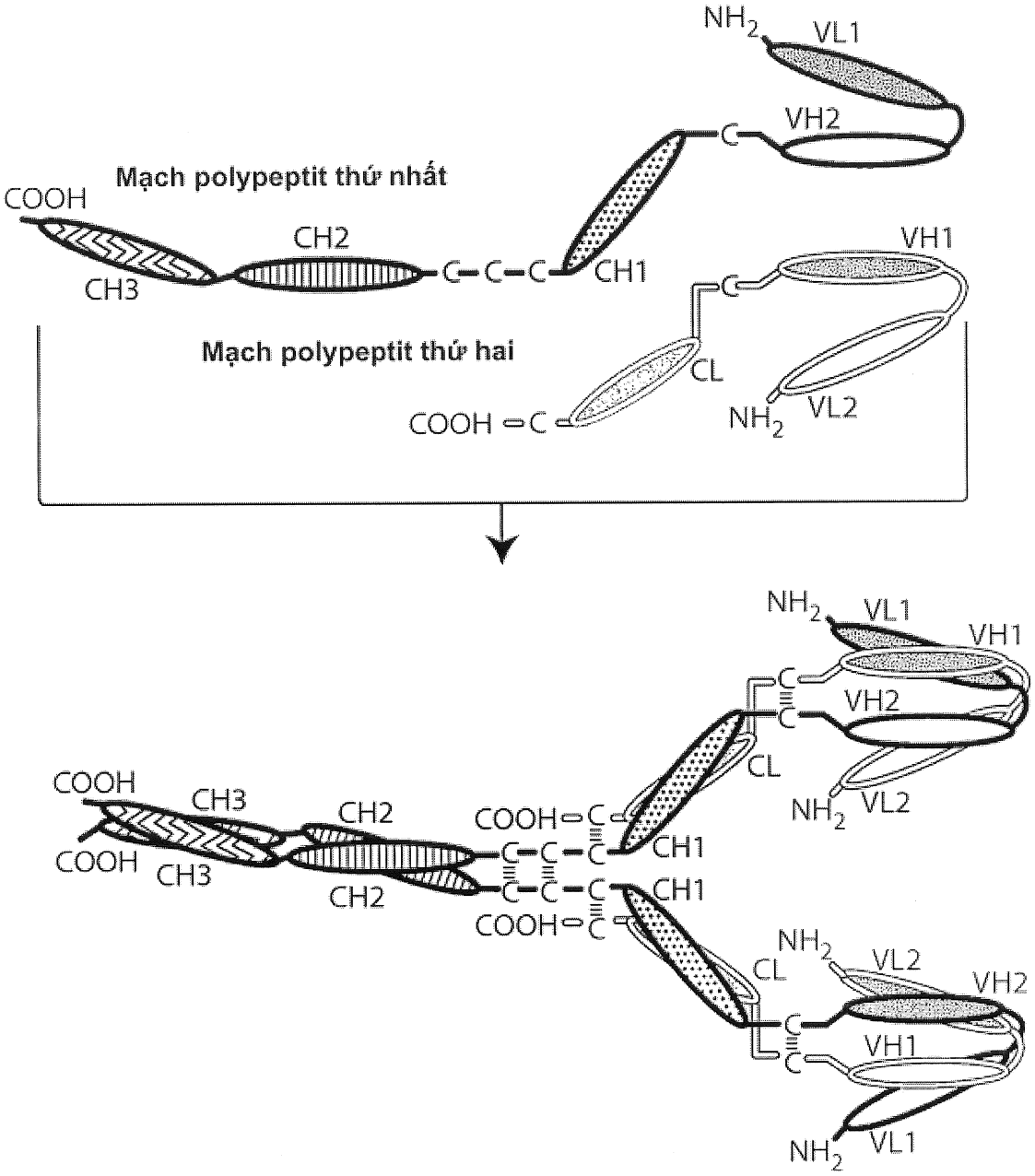

NH2
VL1
VH2
Mạch polypeptit thứ nhất
COOH
CH2
CH3
CH1
VH1
Mạch polypeptit thứ hai
CL
COOH
NH2
VL2
NH2
VL1
VH1
VH2
CL
NH2
VL2
COOH
CH3
CH2
COOH
CH3
CH2
CH1
CH1
NH2
CL
VL2
VH2
VH1
NH2
VL1

FIG. 1B

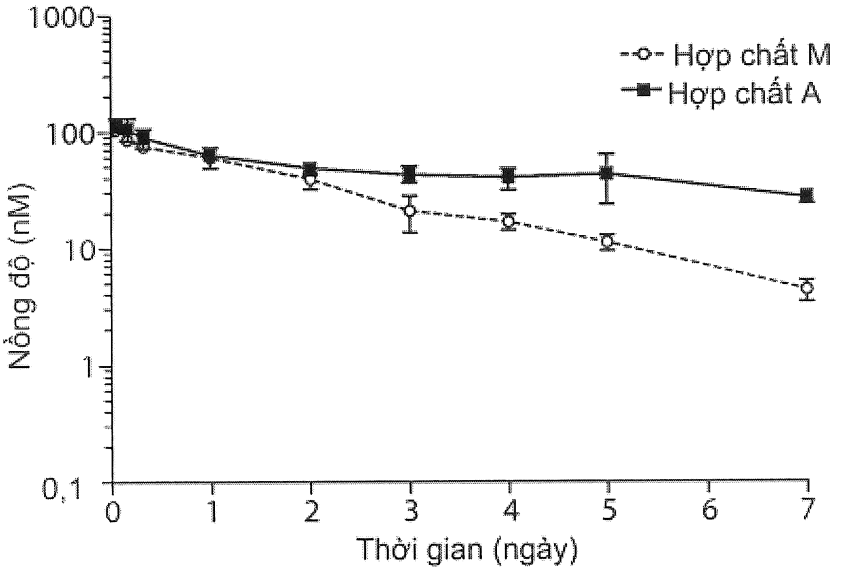

1000
100
10
1
0,1
Nồng độ (nM)
0
1
2
3
4
5
6
7
Thời gian (ngày)
Hợp chất M
Hợp chất A

FIG. 2

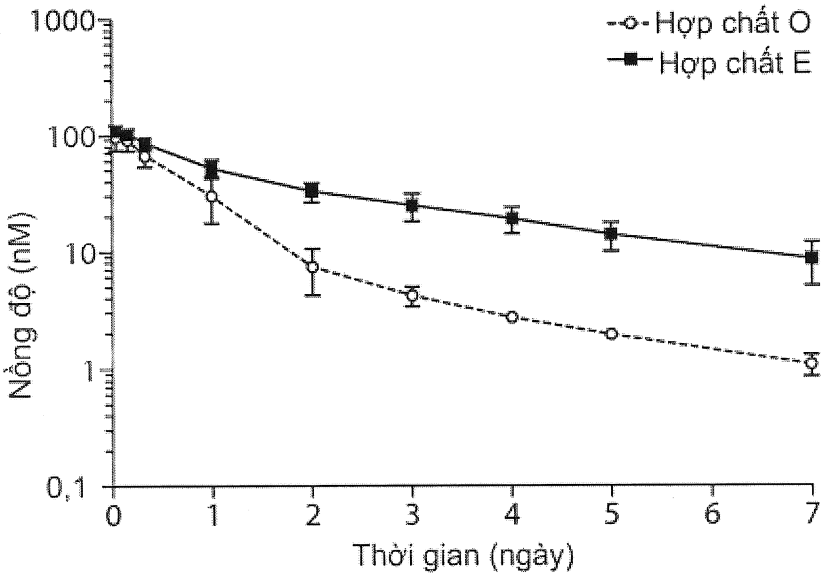
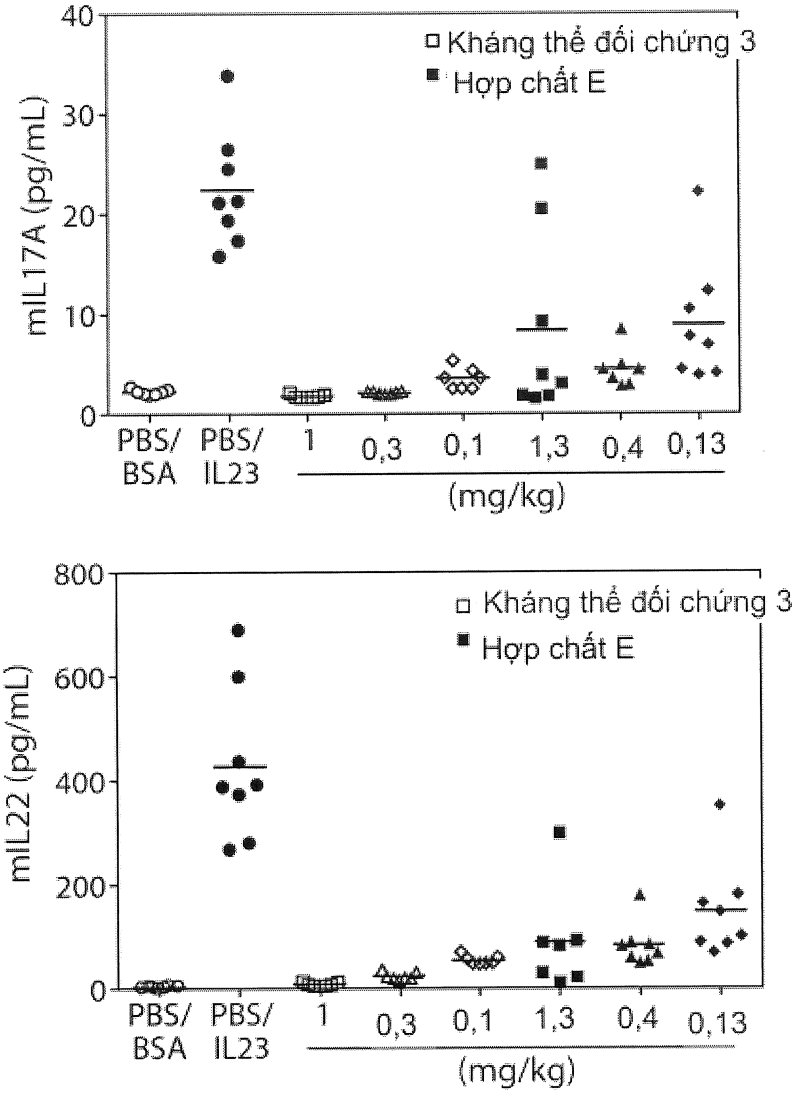

1000
100
10
1
0,1
Nồng độ (nM)
0
1
2
3
4
5
6
7
Thời gian (ngày)
Hợp chất O
Hợp chất E

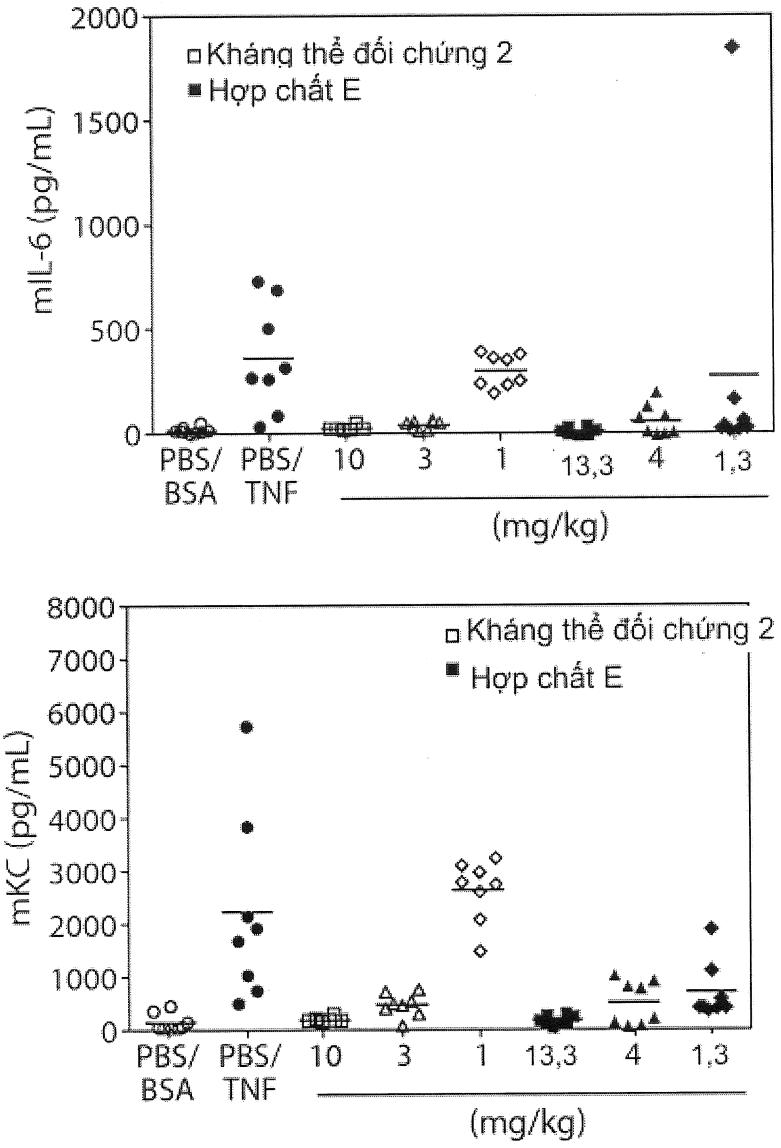
FIG. 3



Các mức nồng độ huyết thanh trung bình (nM+SD) ở thời điểm 49 giờ sau khi sử dụng liều IP (các liều được chuẩn hóa MW)

Liều (mg/kg)	Kháng thể đối chứng 3	SD	Hợp chất E	SD
0.1	4	1	3	1
0.3	19	4	16	6
1	62	20	42	6

FIG. 4



Các mức nồng độ huyết thanh trung bình (nM+SD) ở thời điểm 4 giờ sau khi sử dụng liều IP (các liều được chuẩn hóa MW)

Liều (mg/kg)	Kháng thể đối chứng 2	SD	Hợp chất E	SD
1	26	8	33	15
3	81	27	229	100
10	1103	296	497	256

FIG. 5

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Boehringer Ingelheim Corporation GmbH
MacroGenics, Inc.
<120> HỢP CHẤT CHỨA POLYPEPTIT ĐẶC HIỆU VỚI IL-23A VÀ TNF-ALPHA, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
<130> B1204.70007WO00

<140> Vẫn chưa được chỉ định
<141> Đồng thời kèm theo đây

<150> US 62/045,498
<151> 03-09-2014

<160> 163

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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


<210>  2
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Polypeptit nhân tạo

<400>  2

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30


Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


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


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


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


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  3
<211>  126
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Polypeptit nhân tạo

<400>  3
```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 4

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 6
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 7

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

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

Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 8

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 9

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 10

Leu Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 11

Phe Asn Arg Gly Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 12

Val Glu Pro Lys Ser Ser
1 5

<210> 13
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 13

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335
```

```
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540
```

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 14
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140

```
Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 15
<211> 571

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
180 185 190

```
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400
```

```
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                 570
```

<210> 16
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 16

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220
```

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 17
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 17

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480
```

```
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                 570
```

<210> 18
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 18

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285
```

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 19
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 19

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335
```

```
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540
```

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 20
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

```
Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 21
<211> 577

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
165 170 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
180 185 190

```
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
    370                 375                 380

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400
```

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
405 410 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
420 425 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
435 440 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
450 455 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465 470 475 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
485 490 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
500 505 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

Lys

<210> 22
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205
```

```
Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 23
<211> 577
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 23

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
    370                 375                 380

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575

Lys
```

<210> 24
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 24

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 25
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 25

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80
```

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300
```

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510
```

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
515 520 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
530 535 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 26
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 26

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335
```

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 27
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 27

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

```
Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                 570
```

<210> 28
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175
```

```
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 29
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 29

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415
```

```
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                 570
```

<210> 30
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 30

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220
```

```
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 31
<211> 577
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
    370                 375                 380

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575

Lys
```

<210> 32
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 32

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 33
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 33

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95
```

```
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300
```

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525
```

```
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                 570
```

<210> 34
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125
```

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335
```

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 35
<211> 577
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

```
Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
    370                 375                 380

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

Lys

<210> 36
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 36

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

```
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 37
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                325
```

<210> 38
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                325
```

<210> 39
<211> 329
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 39

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

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

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

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

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

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

```
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 40

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 41
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 41

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 42
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 43
<211> 329
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                325
```

<210> 44
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 44

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270
```

```
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495
```

```
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 45
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 45

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
```

```
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
    290                 295                 300
```

```
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 46
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 46

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125
```

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 47
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 47

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 48
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 48

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205
```

```
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

<210> 49
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 49

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

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 50
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 50

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270
```

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495
```

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
500 505 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

<210> 51
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 51

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

```
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
    290                 295                 300
```

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 52
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 52

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

```
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350
```

```
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 53
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 53

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 54
<211> 568

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 54

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400
```

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 55
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 55

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220
```

```
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 56
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 56

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460
```

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 57
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 57

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270
```

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
275 280 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
290 295 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 58
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 58

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300
```

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
515 520 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 59
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 59

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335
```

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 60
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 60

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

```
Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 61
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 61

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
165 170 175

```
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 62
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 62

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415
```

```
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 63
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 63

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220
```

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
245 250 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
260 265 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
275 280 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
290 295 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 64
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 64

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460
```

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 65
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 65

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285
```

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
290 295 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 66
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 66

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

```
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300
```

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525
```

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 67
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 67

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335
```

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 68
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 68

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

```
Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

<210> 69
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 69

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

```
Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 70
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 70

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220
```

```
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430
```

```
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    450                 455                 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
        515                 520                 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
    530                 535                 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545                 550                 555                 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565                 570
```

<210> 71
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 71

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 72
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 72

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

```
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    450                 455                 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            500                 505                 510
```

```
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
        515                 520                 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
    530                 535                 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545                 550                 555                 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565                 570
```

<210> 73
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 73

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110
```

```
Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320
```

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 74
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 74

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

```
Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

<210> 75
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 75

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

```
Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 76
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 76

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220
```

```
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430
```

```
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    450                 455                 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
        515                 520                 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
    530                 535                 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545                 550                 555                 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565                 570
```

<210> 77
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 77

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 78
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 78

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

```
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    450                 455                 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            500                 505                 510
```

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 79
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 79

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320
```

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 80
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 80

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

```
Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365
```

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
370 375 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385 390 395 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
405 410 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
420 425 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
435 440 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
450 455 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465 470 475 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
485 490 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
500 505 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
515 520 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
530 535 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 81
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 81

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
165 170 175

```
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 82
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205
```

```
Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415
```

```
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 83
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 83

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 84
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 84

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
485 490 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
500 505 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
515 520 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 85
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 85

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

```
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285
```

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
290 295 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 86
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 86

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

```
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525
```

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 87
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350
```

Glu Cys

<210> 88
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 88

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

```
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365
```

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 89
<211> 354

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 89

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
165 170 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
180 185 190

```
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350

Glu Cys
```

<210> 90
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 90

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205
```

```
Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430
```

```
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 91
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 91

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
245 250 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
260 265 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
275 280 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
290 295 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 92
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 92

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270
```

```
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
485 490 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
500 505 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
515 520 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 93
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 93

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

```
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300
```

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 94
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 94

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540
```

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560


Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565


<210>  95
<211>  354
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Polypeptit nhân tạo

<400>  95

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30


Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110


Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125


Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140
```

```
Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
            340                 345                 350
```

Glu Cys

<210> 96
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 96

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

<210> 97
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 97

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345


<210>  98
<211>  576
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Polypeptit nhân tạo

<400>  98

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445
```

```
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    450                 455                 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                485                 490                 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            500                 505                 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        515                 520                 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    530                 535                 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545                 550                 555                 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570                 575
```

<210> 99
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 99

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 100
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
```

```
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300
```

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    450                 455                 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                 470                 475                 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            500                 505                 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
        515                 520                 525
```

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 101
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 101

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

```
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335
```

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 102
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 102

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
    370                 375                 380
```

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385 390 395 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
405 410 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
420 425 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
435 440 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465 470 475 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
485 490 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
500 505 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 103
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 103

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 104
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 104

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
            340                 345                 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
        355                 360                 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
    370                 375                 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385                 390                 395                 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                405                 410                 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
            420                 425                 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        435                 440                 445
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
450 455 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465 470 475 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
485 490 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
500 505 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

<210> 105
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 105

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
275 280 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 106
<211> 576
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 106

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

```
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300
```

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305 310 315 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
325 330 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
340 345 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
355 360 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
370 375 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385 390 395 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
405 410 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
420 425 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
435 440 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
450 455 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
465 470 475 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
485 490 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
500 505 510

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

<210> 107
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 107

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

```
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335
```

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 108
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 108

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
130 135 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
    370                 375                 380
```

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385 390 395 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
405 410 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
420 425 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
435 440 445

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465 470 475 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
485 490 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
500 505 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 109
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 109

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
115 120 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
165 170 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
180 185 190

```
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 110
<211> 573
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 110

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        275                 280                 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    290                 295                 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
                325                 330                 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        355                 360                 365

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
385                 390                 395                 400

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                405                 410                 415

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            420                 425                 430

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        435                 440                 445
```

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465 470 475 480

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
485 490 495

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
500 505 510

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
515 520 525

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
530 535 540

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
545 550 555 560

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 111
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 111

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 112
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 112

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95
```

```
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300
```

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525
```

```
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 113
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 113

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125
```

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
                325                 330                 335
```

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 114
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 114

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

```
Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365
```

```
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 115
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 115

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
165 170 175

```
Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 116
<211> 567
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 116

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
                245                 250                 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        355                 360                 365

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    370                 375                 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385                 390                 395                 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                405                 410                 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            420                 425                 430
```

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
435 440 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
450 455 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465 470 475 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
485 490 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
500 505 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 117
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 117

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 118
<211> 567
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 118

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
                245                 250                 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285
```

```
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        355                 360                 365

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    370                 375                 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385                 390                 395                 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                405                 410                 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            420                 425                 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
        435                 440                 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    450                 455                 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465                 470                 475                 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                485                 490                 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
            500                 505                 510
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 119
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 119

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320
```

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 120
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 120

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

```
Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365
```

```
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 121
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 121

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
165 170 175

```
Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 122
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 122

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430
```

```
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    530                 535                 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 123
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 123

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255
```

```
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 124
<211> 567
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 124

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
                245                 250                 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285
```

```
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        355                 360                 365

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    370                 375                 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385                 390                 395                 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                405                 410                 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            420                 425                 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
        435                 440                 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    450                 455                 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465                 470                 475                 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                485                 490                 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
            500                 505                 510
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
515 520 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
530 535 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545 550 555 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 125
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 125

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320
```

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
325 330 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 126
<211> 567
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 126

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

```
Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
                245                 250                 255

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        355                 360                 365
```

```
Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    370                 375                 380

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
385                 390                 395                 400

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                405                 410                 415

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            420                 425                 430

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
        435                 440                 445

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    450                 455                 460

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
465                 470                 475                 480

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                485                 490                 495

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
            500                 505                 510

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
        515                 520                 525

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
    530                 535                 540

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
545                 550                 555                 560

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 127
<211> 349
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 127

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
165 170 175

```
Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

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

Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
            260                 265                 270

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
        275                 280                 285

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
                325                 330                 335

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 128
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 128

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220
```

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430
```

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
435 440 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
450 455 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465 470 475 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
485 490 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
500 505 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
515 520 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
530 535 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 129
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 129

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255
```

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
260 265 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
275 280 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
290 295 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 130
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 130

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

```
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285
```

```
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510
```

```
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                565                 570
```

<210> 131
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 131

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110
```

```
Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320
```

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 132
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 132

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
130 135 140

```
Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365
```

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 133
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 133

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
165 170 175

```
Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 134
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 134

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220
```

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430
```

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 135
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 135

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255
```

```
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 136
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 136

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80
```

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        115                 120                 125

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    130                 135                 140

Phe Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
            180                 185                 190

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285
```

```
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510
```

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
515 520 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
530 535 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545 550 555 560

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 137
<211> 354
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 137

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

```
Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
    130                 135                 140

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ala Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
            180                 185                 190

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
                245                 250                 255

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
            260                 265                 270

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
        275                 280                 285

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
    290                 295                 300

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
305                 310                 315                 320
```

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
325 330 335

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
340 345 350

Glu Cys

<210> 138
<211> 571
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 138

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
115 120 125

```
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        355                 360                 365

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    370                 375                 380

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
385                 390                 395                 400

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            420                 425                 430

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        435                 440                 445

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    450                 455                 460

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                485                 490                 495

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            500                 505                 510

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        515                 520                 525

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    530                 535                 540

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                 550                 555                 560
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 139
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 139

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
130 135 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160

```
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 140
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 140

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205
```

```
Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415
```

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
420 425 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
435 440 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
450 455 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465 470 475 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
485 490 495

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
500 505 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
515 520 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
530 535 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545 550 555 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565

<210> 141
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 141

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345
```

<210> 142
<211> 568
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 142

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        115                 120                 125

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    130                 135                 140

Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala
                165                 170                 175

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Phe Asn Arg Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
                245                 250                 255

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
            260                 265                 270
```

```
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
        275                 280                 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
                325                 330                 335

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        355                 360                 365

Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val
    370                 375                 380

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            420                 425                 430

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        435                 440                 445

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    450                 455                 460

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                485                 490                 495
```

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            500                 505                 510

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        515                 520                 525

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
    530                 535                 540

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
545                 550                 555                 560

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                565
```

<210> 143
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 143

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

```
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
        115                 120                 125

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
    130                 135                 140

Thr Asp Gln Thr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
145                 150                 155                 160

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn
                165                 170                 175

Glu Asn Phe Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Tyr Cys Ala Ile Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
    210                 215                 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
        275                 280                 285

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
    290                 295                 300
```

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
305 310 315 320

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
325 330 335

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340 345

<210> 144
<211> 233
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 144

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe
20 25 30

Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe
35 40 45

Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro
50 55 60

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser
65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
85 90 95

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
100 105 110

Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
115 120 125

Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
130 135 140

```
Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
                165                 170                 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
            180                 185                 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
        195                 200                 205

Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
    210                 215                 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225                 230
```

<210> 145
<211> 189
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 145

```
Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1               5                   10                  15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
            20                  25                  30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
        35                  40                  45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65                  70                  75                  80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
                85                  90                  95
```

```
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
            100                 105                 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu
        115                 120                 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
    130                 135                 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
                165                 170                 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
            180                 185
```

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 146

```
Asp Tyr Ala Met His
1               5
```

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 147

```
Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1               5                   10                  15
```

Gly

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 148

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 149

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 150

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 151

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 152

Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 153

Phe Met Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 154

Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 155
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 155

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 156

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 157

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 158
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 158

Asp Gln Thr Ile His
1 5

<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 159

Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Asp Ser Pro Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 160

Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Ala Trp Phe Ile Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 161

Lys Ala Ser Arg Asp Val Ala Ile Ala Val Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 162

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit nhân tạo

<400> 163

His Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5