(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) **1-0032827**

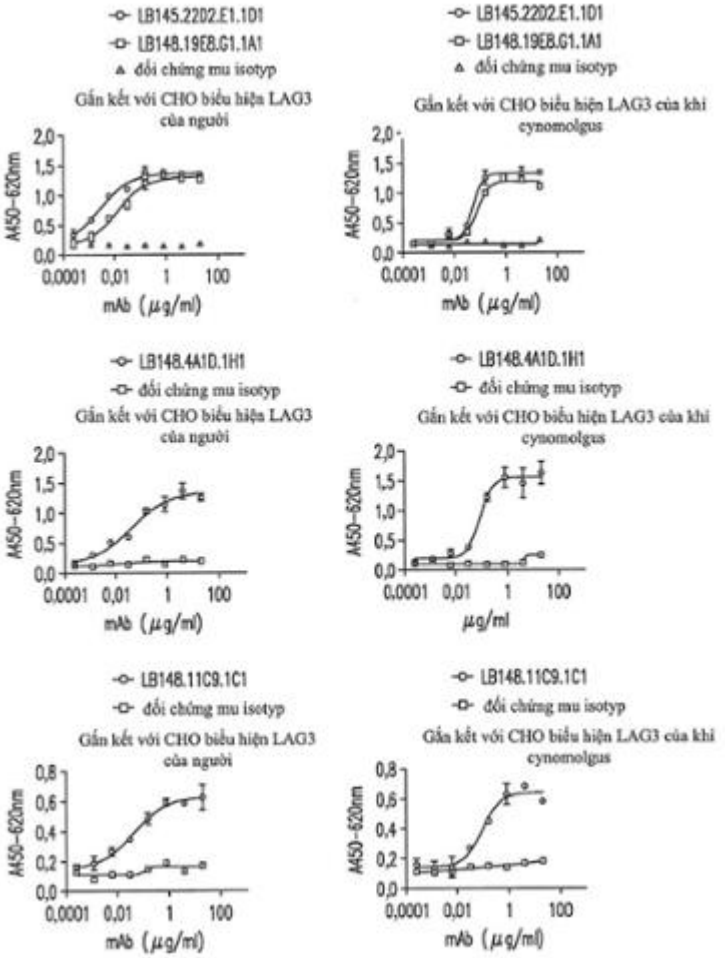
(51)[7] **A61K 39/395**; C07K 16/28; A61P 37/02; A61K 39/00

(13) **B**

(21) 1-2017-00739 (22) 17/08/2015
(86) PCT/US2015/045481 17/08/2015 (87) WO 2016/028672 25/02/2016
(30) 62/039,081 19/08/2014 US; 62/171,319 05/06/2015 US
(45) 25/08/2022 413 (43) 25/08/2017 353A
(73) Merck Sharp & Dohme Corp. (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
(72) LIANG, Linda (US); FAYADAT-DILMAN, Laurence (US); MALEFYT, Rene De Waal (NL); RAGHUNATHAN, Gopalan (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ GẮN KẾT ĐẶC HIỆU PROTEIN GEN HOẠT HÓA TẾ BÀO LYMPHO 3 (LAG3), CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng gắn kết đặc hiệu với LAG3 của người hoặc khỉ cynomolgous cũng như các chuỗi globulin miễn dịch của chúng và polynucleotit mã hóa kháng thể cùng với các dụng cụ tiêm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên. Sáng chế cũng đề cập đến vacxin chứa kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên cũng như chế phẩm chứa kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, bao gồm kháng thể kháng PD1). Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để biểu hiện tái tổ hợp kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng.


LB145.2202.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của người
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgus
A450–620nm
mAb (µg/ml)
LB148.4A1D.1H1
đối chứng mu isotyp
LB148.11C9.1C1
0,0001
0,01
1
100

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LAG3 cũng như chế phẩm chứa kháng thể của sáng chế trong điều trị bệnh như bệnh ung thư và bệnh lây nhiễm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

LAG3 (CD223) là phân tử bề mặt tế bào biểu hiện trên tế bào T đã hoạt hóa (Huard *et al.* Immunogenetics 39:213–217, 1994), tế bào NK (Triebel *et al.* J Exp Med 171:1393–1405, 1990), tế bào B (Kisielow *et al.* Eur J Immunol 35:2081–2088, 2005), và tế bào đuôi gai dạng tương bào (Workman *et al.* J Immunol 182:1885–1891, 2009) đóng vai trò quan trọng trong chức năng của các phân nhóm tế bào lympho này. Ngoài ra, sự tương tác giữa LAG3 và phối tử chính của nó, MHC lớp II, được cho là đóng vai trò trong việc điều biến chức năng tế bào đuôi gai (Andreae *et al.* J Immunol 168:3874–3880, 2002). Các nghiên cứu tiền lâm sàng gần đây đã ghi nhận vai trò của LAG-3 trong tình trạng suy kiệt của tế bào T CD8 (Blackburn *et al.* Nat Immunol 10:29–37, 2009).

Đối với bệnh lây nhiễm virut mạn tính, các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ đặc hiệukháng nguyên khối u biểu thị chức năng tác động suy yếu và phenotyp suy kiệt được đặc trưng bởi việc sản sinh xytokin tiền viêm giảm và giảm đáp ứng với việc kích thích lại bởi kháng nguyên. Quá trình này có trung gian là các cơ chế bên ngoài tế bào, như tế bào T điều hòa (Treg), và cơ chế bên trong tế bào, như các phân tử ức chế mà được tăng điều hòa trên tế bào lympho thâm nhiễm khối u (tumor-infiltrating lymphocytes - TIL) bị suy kiệt. Các cơ chế ức chế này là rào cản lớn đối với tính miễn dịch kháng khối u hiệu quả.

LAG- được biểu hiện trên TIL được dung nạp cho thấy chúng góp phần vào việc ức chế miễn dịch qua trung gian khối u. Sự ức chế LAG3 có thể dẫn đến tăng cường hoạt tính của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, từ đó có thể đạt được lợi ích điều trị. Cần có kháng thể điều trị có hiệu quả cao trong lĩnh vực này để đối kháng hoạt tính của LAG3 có thể được sử dụng để tạo ra đáp ứng miễn dịch mạnh với khối u.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu, kháng thể được nhân hóa, kháng thể được phân lập hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể đối kháng được nhân hóa, kháng thể người hoàn chỉnh, kháng thể khảm và kháng thể miền đơn được làm giống của các loài trong họ lạc đà) gắn kết đặc hiệu LAG3 (ví dụ, ở người và/hoặc *Macaqa fascicularis*, ví dụ, các SEQ ID NO: 443 hoặc 445) chứa: vùng biến đổi (của) globulin miễn dịch chuỗi nặng có ít nhất 78,99% trình tự axit amin đồng nhất với các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 106; và/hoặc vùng biến đổi (của) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ có ít nhất 78,38% trình tự axit amin đồng nhất với các axit amin 1-111 của SEQ ID NO: 224.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế chứa globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và chuỗi nặng (ví dụ, các miền biến đổi (của) chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc các CDR (của) chuỗi nặng và chuỗi nhẹ) của Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 như nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu LAG3 (ví dụ, LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous) chứa (a) CDR1, CDR2, và CDR3 của miền V_L của chuỗi globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 hoặc 459-461; và/hoặc (b) CDR1, CDR2, và CDR3 của miền V_H của chuỗi globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381,

383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 hoặc 464.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu LAG3 (ví dụ, của người hoặc khỉ cynomolgous) chứa (1) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (2) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (3) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (4) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (5) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2

chứa trình tự axit amin: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 454); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu LAG3 (ví dụ, LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous) chứa CDR của các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng khác nhau và có ít nhất 90% trình tự axit amin tổng thể đồng nhất với vùng biến đổi, nghĩa là, sự biến đổi trong chuỗi xảy ra bên ngoài CDR, ví dụ, (1) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 106 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (2) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 108 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (3) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 110 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (4) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của

nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 112 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 112 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (5) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 114 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 114 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (6) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (7) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 118 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; (8) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 120 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất

90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 120 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này; và/hoặc (9) globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 hoặc các axit amin 21-131 của nó, và/hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 122 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122 hoặc các axit amin 1-119 của trình tự này. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên chứa các vùng biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng thuần thục khác nhau và có ít nhất 90% trình tự axit amin tổng thể đồng nhất với vùng biến đổi globulin miễn dịch chưa qua xử lý (bao gồm trình tự tín hiệu), nghĩa là, sự biến đổi xảy ra bên ngoài trình tự chuỗi globulin miễn dịch thuần thục.

Sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu LAG3 (ví dụ, LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous) mà chứa miền V_L thuần thục hoặc chưa qua xử lý hoặc globulin miễn dịch chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 451-453 hoặc 459-461; và/hoặc miền V_H thuần thục hoặc chưa qua xử lý hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng của SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 hoặc 464. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa: (1) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO:

38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (2) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (3) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (4) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc (5) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa: CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38); CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa: CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33); CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 454); và CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35). Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh được glycosyl hóa với glucan liên kết N của nấm men được xử lý hoặc glycan liên kết N của CHO. Tùy ý, bất kỳ trong số kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế được đặc trưng bởi một hoặc

nhiều đặc điểm sau: ức chế LAG3 gắn kết với các phân tử MHC lớp II; cạnh tranh với các phân tử MHC lớp II để gắn kết LAG3; gắn kết vòng phụ của LAG3; gắn kết LAG3 với K_D bằng khoảng 10^{-9}M đến khoảng 2 X 10^{-12}M; gắn kết với LAG3 tự nhiên trên bề mặt của các tế bào T CD4+ và/hoặc CD8+ đã hoạt hóa; gắn kết với LAG3 người và/hoặc khỉ cynomolgous; ức chế LAG3 homodime hóa (dime hóa cùng loại); kích thích sản sinh IL-2 bởi tế bào T đặc hiệu kháng nguyên ; đánh dấu mô amiđan; không đánh dấu mô não, tim, thận, gan, phổi, tuyến tụy, và/hoặc tuyến yên; gắn kết với LAG3 người bằng cách tiếp xúc với các gốc QEGAPAQL (axit amin 35-42 của SEQ ID NO: 443) và RPARRADAGEYRAAVH (axit amin 137-152 của SEQ ID NO: 443) và, tùy ý, các gốc DERGRQRGDFSLW (axit amin 123-135 của SEQ ID NO: 443) của LAG3; hoặc các gốc SPTIPLQDL (axit amin 45-53 của SEQ ID NO: 443) và, tùy ý DERGRQRGDFSL (axit amin 123-134 của SEQ ID NO: 443) của LAG3; hoặc các gốc HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (axit amin 78-102 của SEQ ID NO: 443) của LAG3; và/hoặc bằng cách bảo vệ hydro trên đường trục chính amit của các gốc này khỏi sự trao đổi với đoteri. Sáng chế còn đề xuất kháng thể hoặc mảnh bất kỳ trong chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh được cố định với chất nền rắn. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó là Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 (như nêu ở đây (trong bản mô tả này)).

Sáng chế còn đề xuất phức hợp chứa kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh được bàn luận ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) tạo phức với LAG3 (ví dụ, của người hoặc khỉ cynomolgous) hoặc mảnh của nó hoặc với kháng thể thứ hai (ví dụ, kháng thể thứ hai được đánh dấu phát hiện được) gắn kết đặc hiệu với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh là *in vitro* (ví dụ, được cố định với chất nền rắn) hoặc trong cơ thể của đối tượng. Theo một phương án của sáng chế, LAG3 là *in vitro* (ví dụ, được cố định với chất nền rắn) hoặc là trên bề mặt của tế bào hoặc trong cơ thể của đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa nhiều kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế là kháng thể đơn dòng, được phân lập hoặc mảnh

gắn kết kháng nguyên của nó, ví dụ, mà được nhân hóa, ví dụ, kháng thể đối kháng được nhân hóa và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó như được bàn luận ở đây kết hợp với chất điều trị khác (ví dụ, kháng thể đơn dòng hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó hoặc phân tử hữu cơ nhỏ) như chất ức chế thụ thể điều biến miễn dịch, chất chống nôn, chất ức chế MTOR (mammalian target of rapamycin – đích tác dụng của rapamyxin trên động vật có vú), chất gây độc tế bào, chất platin, chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô - epidermal growth factor receptor), chất ức chế VEGF (yếu tố sinh trưởng nội mạc mạch máu - vascular epidermal growth factor), chất ổn định vi ống, taxan, chất ức chế CD20, chất ức chế CD52, chất ức chế CD30, chất ức chế RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B – chất hoạt hóa thụ thể yếu tố nhân kapa-B), chất ức chế RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – phối tử của chất hoạt hóa thụ thể yếu tố nhân kapa-B), chất ức chế ERK, chất ức chế MAP Kinaza, chất ức chế AKT, chất ức chế MEK, chất ức chế PI3K, chất ức chế HER1, chất ức chế HER2, chất ức chế HER3, chất ức chế HER4, chất ức chế Bcl2, chất ức chế CD22, chất ức chế CD79b, chất ức chế ErbB2, và/hoặc chất ức chế farnesyl protein transferaza. Theo một phương án của sáng chế, chất điều trị khác là kháng thể kháng PD1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, pembrolizumab, nivolumab, CT-011, kháng thể kháng CTLA4 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng TIM3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng CS1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, elotuzumab, kháng thể kháng KIR2DL1/2/3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, lirilumab, kháng thể kháng CD137 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, urelumab, kháng thể kháng GITR hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, TRX518, kháng thể kháng PD-L1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, BMS-936559, MSB0010718C, MPDL3280A, kháng thể kháng PD-L2 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT2 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT4 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT5 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT6 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT7 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng ILT8 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng

thể kháng CD40 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng OX40 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng CD137 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR2DL1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR2DL2/3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR2DL4 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR2DL5A hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR2DL5B hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR3DL1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR3DL2 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng KIR3DL3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng NKG2A hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng NKG2C hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, và/hoặc kháng thể kháng NKG2E hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc chất ức chế phân tử hữu cơ nhỏ cho các mục đích này; IL-10, kháng IL10, kháng TSLP và/hoặc IL-10 được PEGyl hóa. Theo một phương án của sáng chế, chất điều trị khác là axit 13-cis-retinoic, 3-[5-(metylsulfonylpiperadinmetyl)-indolyl]-quinolon, 4-hydroxytamoxifen, 5-deooxyuridin, 5'-deoxy-5-flouridin, 5-flouraxil, 6-mecaptopurin, 7-hydroxystaurosporin, A-443654, abirateroneaxetat, abraxan, ABT-578, acolbifen, ADS-100380, aflibercept, ALT-110, altretamin, amifostin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anagrelit, anastrozol, angiostatin, AP-23573, ARQ-197, arzoxifen, AS-252424, AS-605240, asparaginaza, AT-9263, ATI3387, atrasentan, axitinib, AZD1152, vacxin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), batabulin, BC-210, BGJ398, besodutox, bevacizumab, bicalutamit, Bio111, BIO140, BKM120, bleomyxin, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, bortezimib, buserelin, busulfan, calcitriol, camptothecin, canertinib, capecitabin, carboplatin, carmustin, CC8490, cediranib, CG-1521, CG-781, chlamydoxin, chlorambucil, clorotoxin, cilengitit, cimitidin, cisplatin, cladribin, clodronat, cobimetnib, COL-3, CP-724714, xyclophosphamit, cyproteron, cyproteronaxetat, cytarabin, xytosinarabinosit, dabrafenib, dacarbazin, dacinostat, dactinomyxin, dalotuzumab, danusertib, dasatanib, daunorubixin, decatanib, deguelin, denileukin, deoxycoformyxin, depsipeptit, diarylpropionitril, dietylstilbestrol, diftitox, DNE03, docetaxel, dovitinib, doxorubixin, droloxifen, edotecarin, edotreotit được đánh dấu ytri-90, edotreotit, EKB-569, EMD121974, encorafenib, endostatin, enzalutamit, enzastaurin, epirubixin, epithilon

B, ERA-923, erbitux, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exemestan, ficlatuzumab, finasterit, flavopiridol, floxuridin, fludarabin, fludrocortison, fluoxymesteron, flutamit, phác đồ điều trị FOLFOX, fulvestrant, galeteron, ganetespib, gefitinib, gemxitabin, gimatecan, goserelin, goserelin axetat, gossypol, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, hydroxyprogesteroncaproat, hydroxyure, IC87114, idarubixin, idoxyfen, ifosfamit, IM862, imatinib, IMC-1C11, INCB24360, INC280, INO1001, interferon, interleukin-12, ipilimumab, irinotecan, JNJ-16241199, ketoconazol, KRX-0402, lapatinib, lasofoxifen, LEE011, letrozol, leucovorin, leuprolit, leuprolit axetat, levamisol, paclitaxel giữ liposom, lomustin, lonafarnib, lucanthon, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY3009120, LY317615, marimastat, mechlorethamin, medroxyprogesteronaxetat, megestrolaxetat, MEK162, melphalan, mercaptopurin, mesna, methotrexat, mithramyxin, mitomyxin, mitotan, mitoxantron, tozasertib, MLN8054, natitoclax, neovastat, neratinib, neuradiab, nilotinib, nilutimit, nolatrexed, NVP-BEZ235, oblimersen, octreotide, ofatumumab, oregovomab, ornatuzumab, orteronel, oxaliplatin, paclitaxel, palbociclib, pamidronat, panitumumab, pazopanib, PD0325901, PD184352, PEG-interferon, pemetrexed, pentostatin, perifosin, phenylalanin mù tạt, PI-103, pictilisib, PIK-75, pipendoxifen, PKI-166, plicamyxin, PLX8394, porfimer, prednison, procarbazin, progestin, PX-866, R-763, raloxifen, raltitrexed, razoxin, ridaforolimus, rituximab, romidepsin, RTA744, rubitecan, scriptaid, Sdx102, seliciclib, selumetinib, semaxanib, SF1126, sirolimus, SN36093, sorafenib, spironolacton, squalamin, SR13668, streptozocin, SU6668, axit suberoylanalit hydroxamic, sunitinib, estrogen tổng hợp, talampanel, talimogen laherparepvec, tamoxifen, temozolomit, temsirolimus, teniposit, tesmilifen, testosteron, tetrandrin, TGX-221, thalidomit, 6-thioguanin, thiotepa, ticilimumab, tipifarnib, tivozanib, TKI-258, TLK286, topotecan, toremifen xitrat, trabectedin, trametinib, trastuzumab, tretinoin, trichostatin A, triciribinphosphat monohydrat, triptorelin pamoat, TSE-424, uraxil mù tạt, axit valproic, valrubixin, vandetanib, vatalanib, bẫy VEGF, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, vitaxin, vitespan, vorinostat, VX-745, wortmannin, Xr311, zanolimumab, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474, casopitant, netupitant, palonosetron, aprepitant, diphenhydramin, hydroxyzin, metoclopramit, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexamethason, metylprednisolon, prochlorperazin, granisetron,

ondansetron, dolasetron, tropisetron, GCSF, PEG-GCSF, erythropoietin, epoetin alfa và darbepoetin alfa. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó kết hợp với pembrolizumab. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó kết hợp với novolumab. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó kết hợp với CT-011. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó kết hợp với BMS-936559.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 và 464 ví dụ, SEQ ID NO: 2, 7, 12, 17, 22, 27, 32 và 37; hoặc mảnh thuần thục của nó. Sáng chế còn đề xuất polynucleotit mã hóa bất kỳ trong số các polypeptit này, ví dụ, chứa trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256,

258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402 và 404; hoặc mảnh thuần thục của nó. Sáng chế còn đề cập đến vectơ (ví dụ, plasmit) chứa polynucleotit này. Sáng chế còn đề cập đến tế bào chủ (ví dụ, động vật có vú, vi khuẩn, buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (Chinese hamster ovary - CHO), sinh vật có nhân chuẩn bậc thấp, nấm, nấm men, *Pichia*, *Pichia pastoris*), trong đó tế bào chủ chứa kháng thể, mảnh, polypeptit, polynucleotit và/hoặc vectơ nêu ở đây.

Sáng chế còn đề xuất vacxin chứa kháng thể hoặc mảnh kháng thể nêu ở đây, kháng nguyên (ví dụ, kháng nguyên peptit virut, hạt giống virut, kháng nguyên peptit khối u) và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến đồ chứa chất lỏng (ví dụ, lọ chất dẻo hoặc thủy tinh) hoặc dụng cụ tiêm (ví dụ, ống tiêm như ống tiêm nạp sẵn hoặc dụng cụ tiêm tự động) chứa kháng thể, mảnh, polypeptit, polynucleotit, vectơ, chế phẩm hoặc vacxin bất kỳ đã bàn luận ở đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, sacom xương, sacom cơ vân, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư thận, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư Wilm, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư xương, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư cổ tử cung, sacom màng hoạt dịch, bệnh ung thư đầu và cổ, ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh đa u tủy, ung thư tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, u nguyên bào gan, ung thư biểu mô tế bào gan, u hắc sắc tố, khối u dạng que ở thận, sacom Ewing, sacom sụn, bệnh ung thư não, u nguyên bào đệm, u màng não, u tuyến yên, u dây thần kinh thính giác, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy, u nguyên bào tủy, u bào hình sao, u bào hình sao mất biệt hóa, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não thất, u nhú đám rối màng mạch, đa hồng cầu nguyên phát (tăng hồng cầu vô căn), bệnh tăng tiểu cầu, bệnh xơ tủy tự phát, sacom mô mềm, bệnh ung thư tuyến giáp, ung thư nội mạc tử cung, ung thư xuất phát từ các tế bào tiết hormon (ung thư dạng caxinom, carcinoid cancer) hoặc ung thư gan, ung thư

vú hoặc ung thư dạ dày) ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc vacxin được bàn luận trong bản mô tả này, tùy ý, kết hợp với chất điều trị khác hoặc phương pháp điều trị khác (ví dụ, phẫu thuật cắt khối u hoặc xạ trị chống ung thư).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp dùng kháng thể kháng LAG3, mảnh, chế phẩm, polypeptit, vacxin hoặc polynucleotit được bàn luận trong bản mô tả này, hoặc dược phẩm chứa chúng, cho đối tượng bao gồm tiêm kháng thể, mảnh, polypeptit, vacxin hoặc polynucleotit vào cơ thể của đối tượng bằng cách sử dụng dụng cụ tiêm; và, tùy ý, còn dùng chất điều trị khác cho đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó hoặc polypeptit được bàn luận trong bản mô tả này bao gồm: a. nuôi cấy tế bào chủ chứa polynucleotit mã hóa polypeptit hoặc chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh trong môi trường nuôi cấy trong điều kiện thuận lợi để biểu hiện polynucleotit; và b. tùy ý, thu hồi kháng thể, mảnh hoặc polypeptit từ tế bào chủ và/hoặc môi trường nuôi cấy. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp này bao gồm bước đưa polynucleotit vào tế bào chủ, ví dụ, bằng cách biến nạp hoặc chuyển nhiễm.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện sự có mặt của LAG3 peptit hoặc mảnh của nó trong mẫu bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh được bàn luận ở đây và bước phát hiện sự có mặt của phức hợp giữa kháng thể hoặc mảnh và peptit; trong đó việc phát hiện phức hợp cho thấy sự có mặt của LAG3 peptit.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1. Sự gắn kết của các dòng vô tính kháng LAG3 người với tế bào CHO-K1 biểu hiện LAG3 người và khỉ cynomolgus .

Fig. 2. Sự gắn kết của các dòng vô tính LAG3 với các tế bào T nguyên thủy (sơ cấp) của khỉ cynomolgous và người.

Fig. 3. Cấu trúc không gian ba chiều của LAG3 ở người. Vị trí epitop của kháng thể 22D2, 11C9 và 4A10 được chỉ rõ.

Fig. 4 (a-c). Bản đồ nhiệt chỉ ra các vùng trong LAG3 người được bảo vệ mạnh hoặc yếu khỏi quá trình đơteri hóa bằng cách gắn kết kháng nguyên. (a) bản đồ nhiệt thể hiện sự khác biệt LAG3 người / 22D2; (b) bản đồ nhiệt thể hiện sự khác biệt LAG3 người / 11C9; (c) bản đồ nhiệt thể hiện sự khác biệt LAG3 người / 4A10.

Fig. 5 (a-b). Các bản đồ nhiệt kết hợp cho thấy (a) các vùng trên LAG3 người được bảo vệ khỏi quá trình đơteri hóa bằng cách gắn kết 22D2, 11C9 và 4A10 và (b) vị trí trong LAG3 người làm trung gian gắn kết MHC2.

Fig. 6. Glycan liên kết N chiếm ưu thế đối với kháng thể đơn dòng sản sinh trong tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO N-linked glycans) và trong tế bào nấm men thiết kế (thao tác) di truyền (glucan liên kết N của nấm men được thao tác di truyền): hình vuông: N-axetylglucosamin (GlcNac); hình tròn: manoza (Man); hình thoi: galactoza (Gal); hình tam giác: fucoza (Fuc).

Fig. 7. Hiệu quả của việc điều trị bằng kháng thể kháng LAG-3 người +/- điều trị bằng kháng PD-1 đến việc sản sinh IL-2 trong PBMC ở người được kích thích bằng SEB. PBMC được hoạt hóa bằng SEB trong 3 ngày và nồng độ IL-2 trong dịch nổi nuôi cấy được xác định bằng MSD. Phần tử cho 090: SEB 60 ng/mL, phần tử cho 089: SEB 30 ng/mL. Kháng PD1 được sử dụng ở 10 μg/mL.

Fig. 8. Hiệu quả của việc điều trị bằng hu22D2 +/- điều trị bằng kháng PD-1 đến việc sản sinh IFN-γ và TNFα trong PBMC người được kích thích bằng MLR. PBMC được hoạt hóa bằng DC có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân khác loại trong 7 ngày và nồng độ IFN-γ và TNF-α trong dịch nổi nuôi cấy được xác định bằng MSD. Kháng PD-1 được sử dụng ở 3 μg/mL. Isotyp được sử dụng ở 200nM.

Fig. 9. Phân tích nồng độ của kháng thể kháng LAG3 Ab6 không liên kết hoặc liên kết một phần ở đối tượng khỉ cynomolgous theo thời gian ở các liều khác nhau (0,03 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg) của thử nghiệm bắt kháng nguyên.

Fig. 10. Phân tích nồng độ của kháng thể kháng LAG3 tổng Ab6 ở đối tượng khỉ cynomolgous theo thời gian ở các liều khác nhau (0,03 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg) trong toàn bộ thử nghiệm.

Fig. 11. Số liệu nồng độ chuẩn hóa liều của Ab6 theo thời gian ở đối tượng khỉ cynomolgous ở các liều khác nhau (0,03 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg).

Fig. 12. Đánh giá thông số thanh thải (Vmax, Km) của các liều khác nhau của kháng thể kháng LAG3 Ab6 ở các liều khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó có ái lực cao khác thường đối với LAG3 người và LAG3 khỉ cynomolgous, ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 cũng như việc sử dụng chúng và các phương pháp tạo ra chúng như được bàn luận trong bản mô tả này. Ví dụ, ái lực (K_D) đối với LAG3 người trong thử nghiệm KinExA được đo cao đến 2 pM và ái lực đối với LAG3 khỉ cynomolgous trong khoảng pM hai chữ số thấp. Điểm đẳng điện đặc biệt thấp (ví dụ, khoảng 6,3) tạo ra một số kháng thể khác thường. Hơn nữa, dù một số kháng thể gắn kết LAG3 chủ yếu bên ngoài vùng vòng phụ, chúng ức chế khả năng phong bế gắn kết LAG3/MHC lớp II. Hơn nữa, kháng thể kháng LAG3 của sáng chế có độ đặc hiệu cao để gắn kết với LAG3 so với các protein liên quan khác. Các kháng thể và mảnh kháng thể nêu ở đây có thể là hữu dụng, ví dụ, để điều trị các bệnh ung thư và lây nhiễm khác nhau.

Chữ viết tắt

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong suốt phần mô tả chi tiết và phần ví dụ thực hiện sáng chế:

ADCC	Tính gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể
CDC	Tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể
CDR	Vùng xác định tính bổ trợ trong các vùng biến đổi globulin miễn dịch, được xác định bằng cách sử dụng hệ thống đánh số Kabat
CHO	Buồng trứng chuột túi má Trung Quốc
EC50	Nồng độ đạt được 50% hiệu quả hoặc gắn kết
ELISA	Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym

FR Vùng khung kháng thể: các vùng biến đổi globulin miễn dịch không bao gồm các vùng CDR.

HRP Peroxidaza của cải ngựa

IC50 nồng độ đạt được 50% ức chế

IgG Globulin miễn dịch G

Kabat Hệ thống sắp xếp và đánh số globulin miễn dịch do Elvin A. Kabat đề xuất ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)

mAb hoặc Mab hoặc MAb Kháng thể đơn dòng

PCR Phản ứng chuỗi sử dụng polymeraza

vùng V Đoạn của các chuỗi IgG thay đổi về trình tự giữa các kháng thể khác nhau. Đoạn này kéo dài đến gốc Kabat 109 trong chuỗi nhẹ và 113 trong chuỗi nặng.

VH Vùng biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng

VK Vùng biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ Kapa

Các định nghĩa

Để sáng chế có thể dễ hiểu hơn, một số thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được định nghĩa cụ thể dưới đây. Trừ khi được xác định cụ thể trong tài liệu này, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học khác sử dụng ở đây có nghĩa thông thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm cả yêu cầu bảo hộ kèm theo, các từ ở dạng số ít cũng được hiểu như ở dạng số nhiều tương ứng trừ khi được chỉ rõ trong bản mô tả.

LAG3

Thuật ngữ "LAG3", đối với polypeptit mà kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế gắn kết, đề cập đến LAG3 người và khỉ cynomolgous, ví dụ, LAG3 của *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta* cũng như các mảnh của chúng như mảnh thuần thục của chúng thiếu peptit tín hiệu.

Theo một phương án của sáng chế, trình tự axit amin của protein LAG3 (Gen hoạt hóa tế bào lympho 3 - Lymphocyte Activation Gene-3) ở người chứa trình tự axit amin:

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR

ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL

(SEQ ID NO: 443); xem số hiệu lưu giữ Uniprot P18627.

Theo một phương án của sáng chế, trình tự axit amin của LAG3 của chuột nhắt chứa trình tự axit amin:

MREDLLLGFL LLGLLWEAPV VSSGPGKELP VVWAQEGAPV HLPCSLKSPN LDPNFLRRGG
VIWQHQPDSG QPTPIPALDL HQGMPSPRQP APGRYTVLSV APGGLRSGRQ PLHPHVQLEE
RGLQRGDFSL WLRPALRTDA GEYHATVRLP NRALSCSLRL RVGQASMIAS PSGVLKLSDW
VLLNCSFSRP DRPVSVHWFQ GQNRVPVYNS PRHFLAETFL LLPQVSPLDS GTWGCVLTYR
DGFNVSITYN LKVLGLEPVA PLTVYAAEGS RVELPCHLPP GVGTPSLLIA KWTPPGGGPE
LPVAGKSGNF TLHLEAVGLA QAGTYTCSIH LQGQQLNATV TLAVITVTPK SFGLPGSRGK
LLCEVTPASG KERFVWRPLN NLSRSCPGPV LEIQEARLLA ERWQCQLYEG QRLLGATVYA
AESSSGAHSA RRISGDLKGG HLVLVLILGA LSLFLLVAGA FGFHWWRKQL LLRRFSALEH
GIQPFPAQRK IEELERELET EMGQEPEPEP EPQLEPEPRQ L

(SEQ ID NO: 444); xem số hiệu lưu giữ Uniprot Q61790

Theo một phương án của sáng chế, trình tự axit amin của LAG3 khỉ cynomolgous chứa trình tự axit amin:

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPPQPGAEIS VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAXAPGHPP VPGHRPAAPY SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAT VHLRDRALSC RLRLRVGQAS MTASPPGSLR
TSDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRSRGQGR VPVQGSPHHH LAESFLFLPH VGPMDSGLWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPATPLTV YAGAGSRVEL PCRLPPAVGT QSFLTAKWAP
PGGGPDLLVA GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YICHIRLQGQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPASGQEHF VWSPLNTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLHQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALRAGHL PLFLILGVLF LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPELEP EPELERELGP EPEPGPEPEP EQL

(SEQ ID NO: 445); xem số tham chiếu NCBI XP_005570011.1

Trình tự thuần thục của LAG3 người, chuột nhắt và khỉ cynomolgous, tức là trình tự sau khi loại bỏ peptit tín hiệu, chứa các axit amin 1-28 của SEQ ID NO: 443, 444 hoặc 445.

Các trình tự LAG3 có thể khác nhau, ví dụ, do có, ví dụ, các đột biến bảo toàn hoặc các đột biến trong các vùng không bảo toàn, ví dụ, trong đó về cơ bản LAG3 có cùng chức năng sinh học như LAG3 của các SEQ ID NO: 443 hoặc 445. Ví dụ, các chức năng sinh học của LAG3 là gắn kết với các phân tử phức tương hợp mô chính (major histocompatibility complex - MHC) lớp II và tạo ra homodime.

Trình tự LAG3 cụ thể thường có ít nhất 90% đồng nhất về trình tự axit amin với LAG3 của SEQ ID NO: 443 hoặc 445 hoặc các dạng đồng phân khác. Trong một số trường hợp, LAG3 có thể là ít nhất 95%, hoặc thậm chí ít nhất 96%, 97%, 98% hoặc 99% đồng nhất với LAG3 của SEQ ID NO: 443 hoặc 445, hoặc các dạng đồng phân hoặc biến thể khác. Theo một số phương án nhất định, trình tự LAG3 cho thấy không nhiều hơn 10 khác biệt về axit amin so với LAG3 của SEQ ID NO: 443 hoặc 445, hoặc các dạng đồng phân hoặc biến thể khác. Theo một số phương án nhất định, LAG3 có thể cho thấy không nhiều hơn 5, hoặc thậm chí không nhiều hơn 4, 3, 2, hoặc 1 khác biệt về axit amin so với LAG3 của SEQ ID NO: 443 hoặc 445, hoặc các dạng đồng phân hoặc biến thể khác. Có thể xác định được phần trăm đồng nhất như được mô tả ở đây.

Kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó

Sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu với LAG3 (ví dụ, LAG3 người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, LAG3 của

Macaca fascicularis hoặc *Macaca mulatta*), ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9, và việc sử dụng các kháng thể hoặc mảnh này. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh kháng thể là kháng thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó đề cập đến kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu với LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous. Kháng thể gắn kết đặc hiệu với polypeptit chứa trình tự đã nêu (trong đó epitop của LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous) nếu nó gắn kết với polypeptit chứa trình tự LAG3 có K_D bằng khoảng 1 nM hoặc ái lực cao hơn (ví dụ, 1 nM-2 pM, 1 nM, 100 pM, 10 pM hoặc 2 pM), nhưng không gắn kết với protein thiếu trình tự này. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với polypeptit chứa LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous có thể gắn kết với dạng có đuôi (thẻ) FLAG® của LAG3 người hoặc khỉ cynomolgous nhưng không gắn kết với protein có đuôi FLAG® khác mà thiếu epitop của LAG3.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng thể" đề cập đến dạng bất kỳ của kháng thể mà bộc lộ hoạt tính sinh học mong muốn. Do đó, được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và đặc biệt là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng (bao gồm kháng thể đơn dòng có chiều dài đầy đủ), kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, kháng thể hai đặc hiệu), kháng thể được nhân hóa, kháng thể người hoàn chỉnh, kháng thể khảm và kháng thể miền đơn được làm giống của các loài trong họ lạc đà.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 gốc và mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng và phương pháp sử dụng chúng. "Kháng thể gốc và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó" là các kháng thể và mảnh mà có thể được biến đổi để sử dụng cho mục đích dự tính, như nhân hóa kháng thể để sử dụng làm kháng thể hoặc mảnh cho việc điều trị ở người.

Sáng chế đề xuất mảnh gắn kết kháng nguyên kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, "mảnh kháng thể" hoặc "mảnh gắn kết kháng nguyên" đề cập đến mảnh gắn kết kháng nguyên

của kháng thể, tức là mảnh kháng thể giữ khả năng gắn kết với kháng nguyên được liên kết bằng kháng thể có chiều dài đầy đủ, *ví dụ,* mảnh kháng thể giữ lại một hoặc nhiều vùng CDR. Ví dụ về mảnh gắn kết kháng nguyên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mảnh Fab, Fab', $F(ab')_2$, và Fv; kháng thể thể hai (diabody); phân tử kháng thể chuỗi đơn, ví dụ, sc-Fv; kháng thể miền đơn (nanobody) và kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ mảnh kháng thể.

Sáng chế đề cập đến các mảnh Fab kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. "Mảnh Fab" bao gồm một chuỗi nhẹ và C_H1 và vùng biến đổi của một chuỗi nặng. Chuỗi nặng của phân tử Fab không thể tạo thành liên kết disulfua với phân tử chuỗi nặng khác. "Mảnh Fab" có thể là sản phẩm phân cắt kháng thể bằng papain.

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa vùng Fc và phương pháp sử dụng chúng. Vùng "Fc" chứa hai mảnh chuỗi nặng chứa các miền C_H1 và C_H2 của kháng thể. Hai mảnh chuỗi nặng cùng được giữ bằng hai hoặc nhiều liên kết disulfua và bằng tương tác kỵ nước của miền C_H3.

Sáng chế đề cập đến các mảnh Fab' kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. "Mảnh Fab' " chứa một chuỗi nhẹ và một phần hoặc mảnh của một chuỗi nặng chứa miền V_H và miền C_H1 và cả vùng giữa các miền C_H1 và C_H2, sao cho liên kết disulfua giữa các chuỗi có thể được tạo thành giữa hai chuỗi nặng của hai mảnh Fab' để tạo thành phân tử $F(ab')_2$.

Sáng chế đề xuất mảnh $F(ab')_2$ kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. "Mảnh $F(ab')_2$" chứa hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng chứa một phần của vùng hằng định (vùng ổn định) giữa các miền C_{H1} và C_{H2}, sao cho liên kết disulfua giữa các chuỗi được tạo thành giữa hai chuỗi nặng. Mảnh $F(ab')_2$ bao gồm hai mảnh Fab' cùng được giữa bằng liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng. "Mảnh $F(ab')_2$" có thể là sản phẩm phân cắt kháng thể bằng pepsin.

Sáng chế đề cập đến các mảnh Fv kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. "Vùng Fv" chứa các vùng biến đổi từ cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, nhưng thiếu vùng hằng định.

Sáng chế đề cập đến các mảnh scFv kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. Thuật ngữ kháng thể "Fv chuỗi đơn" hoặc "scFv" đề cập đến mảnh kháng thể

chứa các miền V_H và V_L của kháng thể, trong đó các miền này có mặt trong chuỗi polypeptit đơn. Nói chung, polypeptit Fv còn chứa liên kết polypeptit giữa các miền V_H và V_L mà cho phép scFv tạo thành cấu trúc gắn kết kháng nguyên mong muốn. Để xem xét lại scFv, xem tài liệu Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315. Xem cả WO88/01649 và các Patent Mỹ số 4,946, 778 và 5,260,203.

Sáng chế đề cập đến các kháng thể miền kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. "Kháng thể miền" là mảnh globulin miễn dịch có chức năng miễn dịch chỉ chứa vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Trong một số trường hợp, hai hoặc nhiều vùng V_H được liên kết cộng hóa trị với liên kết peptit để tạo ra kháng thể miền hóa trị hai. Hai vùng V_H của kháng thể miền hóa trị hai có thể hướng đích đến các kháng nguyên giống hoặc kháng nhau.

Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng LAG3 hóa trị hai và phương pháp sử dụng chúng. "Kháng thể hóa trị hai" chứa hai vị trí gắn kết kháng nguyên. Trong một số trường hợp, hai vị trí gắn kết có các đặc hiệu kháng nguyên giống nhau. Tuy nhiên, các kháng thể hóa trị hai có thể có hai đặc hiệu (xem dưới đây).

Sáng chế đề cập đến kháng thể miền đơn kháng LAG3 được làm giống của các loài trong họ lạc đà và phương pháp sử dụng chúng. Theo một số phương án nhất định, kháng thể ở đây còn bao gồm kháng thể miền đơn được làm giống của các loài trong họ lạc đà. Xem, ví dụ, tài liệu Muyldermans *et al.* (2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230; Reichmann *et al.* (1999) *J. Immunol. Methods* 231:25; WO 94/04678; WO 94/25591; Patent Mỹ số 6,005,079). Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể miền đơn chứa hai miền V_H với các biến đổi sao cho tạo thành kháng thể miền đơn.

Sáng chế đề cập đến kháng thể thể hai kháng LAG3 và phương pháp sử dụng chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng thể thể hai" (diabody) đề cập đến mảnh kháng thể nhỏ có hai vị trí gắn kết kháng nguyên, các mảnh này chứa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) liên kết với miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) trong cùng chuỗi polypeptit (V_H-V_L hoặc V_L-V_H). Bằng cách sử dụng liên kết quá ngắn cho phép ghép đôi hai miền trên cùng chuỗi, các miền này có tác dụng ghép đôi với các miền bổ trợ của chuỗi khác và tạo ra hai vị trí gắn kết kháng nguyên. Kháng thể thể hai được mô tả chi tiết hơn trong, ví dụ, EP 404,097; WO 93/11161; và Holliger *et al.* (1993)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448. Để xem xét lại các biến thể kháng thể được thiết kế thường xem tài liệu Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

Thông thường, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được biến đổi theo, một số cách thức, để giữ lại ít nhất 10% hoạt tính gắn kết LAG3 (ví dụ, LAG3 người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, LAG3 của *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta*) (khi so sánh với kháng thể gốc) khi hoạt tính này được biểu hiện trên cơ sở mol. Tốt hơn là, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế giữ lại ít nhất 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% hoặc cao hơn ái lực gắn kết LAG3 (ví dụ, LAG3 người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, LAG3 của Macaca fascicularis hoặc Macaca mulatta) so với kháng thể gốc. Cũng có dự tính rằng kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể bao gồm sự thay thế axit amin bảo toàn hoặc không bảo toàn (còn gọi là "biến thể bảo toàn" hoặc "biến thể bảo toàn chức năng" của kháng thể) mà gần như không thay đổi hoạt tính sinh học của nó.

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LAG3 được phân lập và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) và phương pháp sử dụng chúng cũng như chuỗi globulin miễn dịch polypeptit được phân lập của chúng và polynucleotit được phân lập mã hóa các polypeptit này và vectơ được phân lập bao gồm các polynucleotit này. Kháng thể "được phân lập" hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, polypepotit, polynucleotit và vectơ, không chứa ít nhất một phần phân tử sinh học khác từ tế bào hoặc môi trường nuôi cấy tế bào mà chúng được tạo ra. Các phân tử sinh học này bao gồm các axit nucleic, protein, lipit, hydrat cacbon, hoặc nguyên liệu khác như mảnh vụn tế bào và môi trường sinh trưởng. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên còn có thể không chứa ít nhất một phần trong số các thành phần của hệ biểu hiện như phân tử sinh học từ tế bào chủ hoặc của môi trường sinh trưởng của nó. Nói chung, thuật ngữ "được phân lập" không nhằm đề cập đến việc hoàn toàn không có phân tử sinh học như vậy hoặc đến việc không có nước, chất đệm, hoặc muối hoặc đến các thành phần của dược phẩm mà chứa kháng thể hoặc mảnh kháng thể.

Sáng chế đề cập đến kháng thể đơn dòng kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó cũng như chế phẩm đơn dòng chứa nhiều kháng thể đơn dòng được

phân lập. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng", khi được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến nhóm các kháng thể gần như đồng nhất, nghĩa là, các phân tử kháng thể chứa nhóm này là đồng nhất về trình tự axit amin ngoại trừ có thể có đột biến xuất hiện tự nhiên mà có thể có mặt ở lượng nhỏ. "Nhiều" kháng thể đơn dòng và mảnh kháng thể trong chế phẩm đề cập đến nồng độ các kháng thể và mảnh kháng thể đồng nhất (*nghĩa là*, như đã bàn luận ở trên, về trình tự axit amin ngoại trừ có thể có đột biến xuất hiện tự nhiên có thể có mặt ở lượng nhỏ) là cao hơn nồng độ các kháng thể và mảnh kháng thể đồng nhất mà thường xuất hiện trong tự nhiên, ví dụ, trong máu của sinh vật chủ như chuột nhắt hoặc người. Ngược lại, chế phẩm kháng thể (đa dòng) thông thường thường bao gồm vô số kháng thể khác nhau có trình tự axit amin khác nhau trong các miền biến đổi của chúng, đặc biệt là CDR của chúng, thường là đặc hiệu với các epitop khác nhau. Bổ ngữ "đơn dòng" chỉ ra đặc tính của kháng thể là thu được từ nhóm các kháng thể gần như đồng nhất, và không được hiểu là cần sản xuất kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, kháng thể đơn dòng được sử dụng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp tế bào lai được mô tả lần đầu bởi Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495, hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp ADN tái tổ hợp (*xem*, ví dụ, Patent Mỹ số 4,816,567). "Kháng thể đơn dòng" còn có thể được phân lập từ thư viện kháng thể thể thực khuẩn sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong tài liệu Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 và Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 chẳng hạn. Cũng xem tài liệu Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

Sáng chế bao gồm kháng thể khảm kháng LAG3 (ví dụ, miền hằng định của người/miền biến đổi của chuột nhắt) và phương pháp sử dụng chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "kháng thể khảm" là kháng thể có miền biến đổi từ kháng thể thứ nhất và miền hằng định từ kháng thể thứ hai, trong đó các kháng thể thứ nhất và thứ hai là từ các loài khác nhau. (Patent Mỹ số 4,816,567; và Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855). Thông thường, các miền biến đổi được thu từ kháng thể của động vật thử nghiệm ("kháng thể gốc"), như loài gặm nhấm, và trình tự miền hằng định được thu từ các kháng thể người, sao cho kháng thể khảm thu được sẽ ít có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch bất lợi ở đối tượng người so với kháng thể gốc (ví dụ, chuột nhắt).

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể chuột nhắt được nhân hóa) và phương pháp sử dụng chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng thể được nhân hóa" đề cập đến các dạng kháng thể chứa trình tự của kháng thể cả của người và không phải người (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột cống). Nói chung, kháng thể được nhân hóa chứa gần như tất cả trong số ít nhất một, và thường là hai, miền biến đổi, trong đó tất cả hoặc gần như tất cả vòng siêu biến tương ứng với vòng siêu biến của globulin miễn dịch không phải của người, và tất cả hoặc gần như tất cả vùng khung (FR- framework) là vùng khung của trình tự globulin miễn dịch của người. Kháng thể được nhân hóa có thể tùy ý chứa ít nhất một phần của vùng hằng định globulin miễn dịch của người (Fc).

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 người hoàn chỉnh và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó và phương pháp sử dụng chúng. Thuật ngữ "kháng thể người hoàn chỉnh" đề cập đến kháng thể chỉ chứa trình tự protein globulin miễn dịch của người. Kháng thể người hoàn chỉnh có thể chứa các chuỗi hydrat cacbon của chuột nếu được sản sinh ở chuột nhắt, trong tế bào chuột nhắt, hoặc trong tế bào lai có nguồn gốc từ tế bào chuột nhắt. Tương tự, "kháng thể chuột nhắt" đề cập đến kháng thể chỉ chứa trình tự globulin miễn dịch của chuột nhắt. Theo cách khác, kháng thể người hoàn chỉnh có thể chứa chuỗi hydrat cacbon ở chuột cống nếu được sản sinh ở chuột cống, trong tế bào chuột cống, hoặc trong tế bào lai có nguồn gốc từ tế bào chuột cống. Tương tự, "kháng thể của chuột cống" đề cập đến kháng thể chỉ chứa trình tự globulin miễn dịch của chuột cống. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 người hoàn chỉnh hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó là sản phẩm của sự phân lập từ động vật chuyển gen, ví dụ, chuột nhắt (ví dụ, chuột nhắt HUMAB, xem ví dụ, Patent Mỹ số 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016; 5,770,429; 5,789,650; 5,814,318; 5,874,299 và 5,877,397; và Harding, *et al.*, (1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536 546; hoặc XENOMOUSE, xem, ví dụ, Green *et al.*, 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23), mà được cải biến gen để có gen globulin miễn dịch hoàn chỉnh của người; hoặc sản phẩm của sự phân lập từ thể thực khuẩn hoặc virut biểu hiện chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể kháng LAG3 hoàn chỉnh ở người hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Nói chung, đơn vị cấu trúc kháng thể cơ bản chứa tetrame. Mỗi tetrame chứa hai cặp chuỗi polypeptit đồng nhất (giống hệt), mỗi cặp có một chuỗi "nhẹ" (khoảng 25 kDa) và một chuỗi "nặng" (khoảng 50-70 kDa). Phần tận cùng amino của mỗi chuỗi bao gồm vùng biến đổi chứa khoảng 100 đến 110 axit amin hoặc hơn chủ yếu chịu trách nhiệm nhận diện kháng nguyên. Phần tận cùng carboxy của chuỗi nặng có thể xác định vùng hằng định chủ yếu chịu trách nhiệm đối với chức năng tác động. Thông thường, các chuỗi nhẹ của người được phân loại dưới dạng chuỗi nhẹ kapa và lamda. Hơn thế nữa, các chuỗi nặng của người thường được phân loại dưới dạng mu, delta, gama, alpha, hoặc epsilon, và lần lượt xác định isotyp của kháng thể là IgM, IgD, IgG, IgA, và IgE. Trong các chuỗi nhẹ và nặng, các vùng biến đổi và hằng định được liên kết bằng vùng "J" chứa khoảng 12 axit amin hoặc hơn, với chuỗi nặng còn bao gồm vùng "D" chứa khoảng 10 axit amin hoặc hơn. Xem tài liệu Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 của sáng chế bao gồm cấu trúc tetrame hoàn chỉnh có hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, có các vùng hằng định.

Các vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/nặng tạo ra vị trí gắn kết kháng thể. Do đó, nói chung, kháng thể nguyên vẹn có hai vị trí gắn kết. Ngoại trừ các kháng thể hai chức hoặc hai đặc hiệu, hai vị trí gắn kết thường là giống nhau.

Thông thường, các miền biến đổi của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa ba vùng siêu biến, còn gọi là vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity determining regions - CDRs), được đặt trong các vùng khung (FR) tương đối bảo toàn . CDR thường được sắp hàng bởi các vùng khung, cho phép gắn kết với epitop đặc hiệu. Nói chung, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, cả ở chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, các miền biến đổi chứa FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Việc gán axit amin cho mỗi miền thường dựa vào các định nghĩa nêu trong tài liệu Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 hoặc Chothia, *et al.*, (1989) Nature 342:878-883.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vùng siêu biến" đề cập đến các gốc axit amin của kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chịu trách nhiệm gắn kết kháng nguyên. Vùng siêu biến chứa các gốc axit amin từ "vùng quyết định tính bổ trợ" hoặc "CDR" (*nghĩa là,* CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 ở miền biến đổi chuỗi nhẹ và CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 ở miền biến đổi chuỗi nặng). Xem tài liệu Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.; Johnson *et al.*(2001) Nucleic Acids Res. 2001; 29(1): 205–206 (xác định các vùng CDR của kháng thể bằng trình tự); xem tài liệu Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia *et al.* Nature 342, 877 (1989), và tài liệu Tramontano *et al.* J. Mol. Biol. 215, 175 (1990) (xác định vùng CDR của kháng thể bằng cấu trúc); xem tài liệu Macallum *et al.* J Mol Biol. 1996 Oct. 11; 262(5):732-45. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vùng khung" hoặc gốc "FR" đề cập đến các gốc của miền biến đổi không phải các gốc của vùng siêu biến được xác định ở đây dưới dạng các gốc CDR.

Phạm vi của sáng chế, bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu với LAG3, có tổ hợp các CDR bất kỳ từ các chuỗi nhẹ globulin miễn dịch của SEQ ID NO: 7, 17, 27 và/hoặc 37 và/hoặc có tổ hợp các CDR bất kỳ từ các chuỗi nặng globulin miễn dịch của SEQ ID NO: 2, 12, 22 và 32, trong đó CDR được xác định bằng Kabat và Chothia (nêu trên).

"Độ tương đồng" đề cập đến tính giống nhau về trình tự giữa hai trình tự polynucleotit hoặc giữa hai trình tự polypeptit khi chúng được sắp hàng tối ưu. Khi ở vị trí mà cả hai trình tự so sánh bị chiếm chỗ bởi cùng cấu trúc dưới phân tử monome axit amin hoặc bazơ, ví dụ, nếu vị trí trong mỗi trong số hai phân tử ADN bị chiếm chỗ bởi adenin, thì các phân tử là tương đồng ở vị trí đó. Phần trăm tương đồng là số vị trí tương đồng giữa hai trình tự chia cho tổng số vị trí so sánh ×100. Ví dụ, nếu 6 trong 10 vị trí ở hai trình tự được ghép cặp hoặc tương đồng khi các trình tự được sắp hàng tối ưu thì hai trình tự này có 60% tương đồng. Nói chung, việc so sánh được thực hiện khi hai trình tự được sắp hàng để tạo ra phần trăm tương đồng tối đa.

"Phân tử axit nucleic được phân lập" hoặc “polynucleotit được phân lập” (ví dụ, ADN hoặc ARN) không được kết hợp với tất cả hoặc một phần của polynucleotit trong đó polynucleotit được phân lập được tìm thấy trong tự nhiên, hoặc được liên kết với

polynucleotit mà nó không liên kết trong tự nhiên. Đối với mục đích của sáng chế, cần hiểu rằng "phân tử axit nucleic chứa" trình tự nucleotit cụ thể không bao gồm nhiễm sắc thể nguyên vẹn. Các phân tử axit nucleic được phân lập "chứa" trình tự axit nucleic đặc hiệu có thể bao gồm, ngoài trình tự đặc hiệu, còn có trình tự mã hóa đối với tối đa mười hoặc thậm chí lên đến hai mươi protein hoặc phần hoặc mảnh kháng thể khác hoặc nhiều hơn thế, hoặc có thể bao gồm trình tự điều hòa liên kết hoạt động mà kiểm soát biểu hiện của vùng mã hóa của trình tự axit nucleic đã nêu, và/hoặc có thể bao gồm trình tự vectơ. Như được bàn luận dưới đây, sáng chế bao gồm polynucleotit được phân lập mã hóa chuỗi globulin miễn dịch bất kỳ được bàn luận trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "trình tự kiểm soát" đề cập đến trình tự ADN cần để biểu hiện trình tự mã hóa liên kết hoạt động trong sinh vật chủ cụ thể. Trình tự kiểm soát là thích hợp đối với sinh vật chưa có nhân điển hình, ví dụ, bao gồm gen khởi đầu, tùy ý trình tự gen điều khiển, và vị trí gắn kết ribosom. Tế bào có nhân điển hình được biết là sử dụng gen khởi đầu, tín hiệu polyadenyl hóa, và gen tăng cường.

Axit nucleic hoặc polynucleotit là "liên kết hoạt động" khi nó nằm trong mối quan hệ chức năng với trình tự axit nucleic khác. Ví dụ, ADN mã hóa trình tự tín hiệu hướng đích (presequence) hoặc trình tự dẫn đầu xuất tiết được liên kết hoạt động với ADN mã hóa polypeptit nếu nó biểu hiện ở dạng tiền chất protein mà tham gia vào việc tiết polypeptit; gen khởi đầu hoặc gen tăng cường được liên kết hoạt động với trình tự mã hóa nếu nó ảnh hưởng đến sự phiên mã của trình tự này; hoặc vị trí gắn kết ribosom được liên kết hoạt động với trình tự mã hóa nếu nó được bố trí sao cho thuận lợi để dịch mã. Nói chung, nhưng không thường xuyên, "liên kết hoạt động" nghĩa là các trình tự ADN được liên kết là liền kề, và, trong trường hợp trình tự dẫn đầu xuất tiết, liền kề và trong pha đọc. Tuy nhiên, gen tăng cường không cần phải liền kề. Liên kết được thực hiện bằng cách nối ở các vị trí giới hạn thích hợp. Nếu các vị trí này không tồn tại, thì thành phần liên kết hoặc bộ phận nối oligonucleotit tổng hợp được sử dụng theo thực tế thông thường.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "tế bào," và "dòng tế bào," được sử dụng thay thế cho nhau và bao gồm cả thế hệ con. Do đó, các từ "thể biến nạp" và "tế bào được biến nạp" bao gồm tế bào đối tượng chính và môi trường nuôi cấy tế bào thu được từ đó mà không quan tâm đến số lần chuyền. Cũng được hiểu là không

phải tất cả thế hệ con đều có thành phần ADN hoàn toàn đồng nhất, do các đột biến cố ý hoặc vô ý. Thế hệ con đột biến có cùng chức năng hoặc hoạt tính sinh học như được sàng lọc cho tế bào được biến nạp ban đầu được bao gồm. Các ký hiệu phân biệt được thể hiện rõ trong phần mô tả.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "phản ứng chuỗi sử dụng polymeraza" hoặc "PCR" đề cập đến phương pháp hoặc kỹ thuật, trong đó trình tự axit nucleic đặc hiệu, ARN và/hoặc ADN, được khuếch đại như đã mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 4,683,195. Nói chung, thông tin trình tự từ các đầu của vùng mong muốn hoặc vùng phía ngoài được sử dụng để thiết kế các (đoạn) mồi oligonucleotit. Các mồi này là tương đồng hoặc giống nhau về trình tự với các sợi đối của khuôn được khuếch đại. Nucleotit đầu tận cùng 5' của hai mồi có thể trùng với các đầu của chất được khuếch đại. PCR có thể được sử dụng để khuếch đại trình tự ARN đặc hiệu, trình tự ADN đặc hiệu từ ADN bộ gen tổng, và cADN được phiên mã từ ARN tế bào tổng, trình tự thể thực khuẩn hoặc trình tự plasmit, v.v.. Xem tài liệu Mullis *et al.* (1987) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263; Erlich, ed., (1989) PCR TECHNOLOGY (Stockton Press, N.Y.). Khi được sử dụng trong bản mô tả này, PCR được coi là một, nhưng không chỉ một, ví dụ về phương pháp phản ứng polymeraza của axit nucleic để khuếch đại mẫu thử nghiệm axit nucleic bao gồm việc sử dụng axit nucleic đã biết làm mồi và polymeraza của axit nucleic để khuếch đại hoặc tạo ra mảnh axit nucleic đặc hiệu.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "trình tự dòng mầm" đề cập đến trình tự ADN globulin miễn dịch không được sắp xếp lại. Nguồn trình tự globulin miễn dịch không được sắp xếp lại thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Có thể thu được trình tự dòng mầm của người, ví dụ, từ cơ sở dữ liệu dòng mầm JOINSOLVER trên trang web của Viện y tế quốc gia Mỹ nghiên cứu về viêm khớp và cơ xương và các bệnh về da (the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases of the United States National Institutes of Health). Trình tự dòng mầm của chuột nhắt có thể thu được, ví dụ, như đã mô tả trong tài liệu Giudicelli *et al.* (2005) *Nucleic Acids Res.* 33:D256-D261.

Đặc điểm vật lý và chức năng của kháng thể kháng LAG3 được lấy làm ví dụ

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và phương

pháp sử dụng kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 của chuột nhắt hoặc được nhân hóa và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó và phương pháp sử dụng kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 đối kháng và phương pháp sử dụng kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Trong bản mô tả này, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nhẹ cụ thể và chuỗi nặng cụ thể có thể được đề cập đến ở dạng "chuỗi nhẹ/chuỗi nặng"; ví dụ, kháng thể chứa chuỗi nhẹ 45AGX_22D2_VL3 và chuỗi nặng được nhân hóa x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D có thể được đề cập đến ở dạng "45AGX_22D2_VL3/được nhân hóa x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D".

"Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó" theo sáng chế bao gồm kháng thể bất kỳ hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó mà được bàn luận trong bản mô tả này (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) gắn kết đặc hiệu với LAG3 (ví dụ, LAG3 của người hoặc khỉ cynomolgous). Kháng thể hoặc mảnh kháng thể như vậy bao gồm kháng thể được nhân hóa và mảnh kháng thể có tổ hợp bất kỳ các chuỗi nhẹ và nặng của chuột nhắt hoặc được nhân hóa được nêu ở đây hoặc biến thể của các chuỗi này gắn kết đặc hiệu LAG3. Các kháng thể và mảnh kháng thể như vậy bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể bất kỳ chứa một hoặc nhiều CDR bất kỳ (ví dụ, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3) của các chuỗi của chuột nhắt hoặc được nhân hóa nêu ở đây hoặc biến thể của các CDR này gắn kết đặc hiệu LAG3. Hơn thế nữa, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế bao gồm kháng thể bất kỳ hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó mà gắn kết với cùng epitop trong LAG3 mà tại đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể được bàn luận trong bản mô tả gắn kết và kháng thể bất kỳ hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên phong bế chéo (một phần hoặc toàn bộ) hoặc bị phong bế chéo (một phần hoặc toàn bộ) bởi kháng thể hoặc mảnh kháng thể được bàn luận trong bản mô tả này để gắn kết LAG3; cũng như biến thể bất kỳ của chúng. Phương án cụ thể của sáng chế bao gồm các kháng thể và mảnh kháng thể chỉ chứa chuỗi globulin miễn dịch của chuột nhắt hoặc chỉ chứa chuỗi

globulin miễn dịch được nhân hóa và/hoặc trong đó chuỗi globulin miễn dịch hoặc CDR đều được bắt nguồn, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ cùng dòng vô tính ban đầu của chuột nhắt, nghĩa là, chuỗi nhẹ 4A10 được nhân hóa ghép đôi với chuỗi nặng 4A10 được nhân hóa; chuỗi nhẹ 19E8 được nhân hóa ghép đôi với chuỗi nặng 19E8 được nhân hóa; chuỗi nhẹ 11C9 được nhân hóa ghép đôi với chuỗi nặng 11C9 được nhân hóa; hoặc chuỗi nhẹ 22D2 được nhân hóa ghép đôi với chuỗi nặng 22D2 được nhân hóa; hoặc chuỗi nhẹ 4A10 của chuột nhắt ghép đôi với chuỗi nặng 4A10 của chuột nhắt; chuỗi nhẹ 19E8 của chuột nhắt ghép đôi với chuỗi nặng 19E8 của chuột nhắt; chuỗi nhẹ 11C9 của chuột nhắt ghép đôi với chuỗi nặng 11C9 của chuột nhắt; hoặc chuỗi nhẹ 22D2 của chuột nhắt ghép đôi với chuỗi nặng 22D2 của chuột nhắt. Kháng thể hoặc mảnh kháng thể này cùng với việc sử dụng chúng, ví dụ, như nêu ở đây, là một phần của sáng chế.

Kháng thể phong bế chéo và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bàn luận trong bản mô tả này có thể được nhận biết dựa vào khả năng của chúng để phong bế kháng thể hoặc mảnh kháng thể nêu cụ thể ở đây, ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2, từ việc gắn kết với LAG3, trong thử nghiệm gắn kết (ví dụ, đo giao thoa lớp sinh học (BLI; ví dụ thử nghiệm gắn kết FORTEBIO OCTET; Pall ForteBio Corp; Menlo Park, CA), cộng hưởng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance - SPR), BIACore, ELISA, phân tích tế bào theo dòng chảy). Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, khi sử dụng BLI, đỉnh của đầu dò sợi quang được bao phủ bởi phối tử (ví dụ, LAG3) và đóng vai trò bộ cảm biến sinh học, trong đó sự gắn kết của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên với LAG3 làm thay đổi đồ thị giao thoa của ánh sáng trắng phản chiếu từ đầu dò gắn với LAG3 và lớp tham chiếu bên trong. Sự chuyển đổi là dấu hiệu của gắn kết LAG3/kháng LAG3. Theo một phương án của sáng chế, đầu phủ LAG3 được ngâm trong dung dịch chất phân tích chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên, ví dụ, trong đĩa có 96 hoặc 384 lỗ. Theo một phương án của sáng chế, đĩa này được lắc trong khi đọc để tạo ra dòng orbital. Để đọc thử nghiệm, ánh sáng trắng được hướng theo chiều dài sợi. Như đã nêu ở trên, sự giao thoa ánh sáng phản ánh lớp tham chiếu và bề mặt cố định chứa LAG3 của đỉnh phản xạ kiểu ánh sáng đặc biệt lên sợi. Vì phân tử gắn kết với bề mặt cảm biến cố định, nên mẫu thay đổi tỷ lệ với mức độ gắn kết. Ví dụ, các thử nghiệm có thể được sử dụng, trong đó protein LAG3 (ví dụ, LAG3 của người)

được giữ cố định trên đầu dò BLI hoặc trên đĩa, kháng thể kháng LAG3 tham chiếu hoặc mảnh kháng thể gắn kết với LAG3 (ví dụ, ở nồng độ bão hòa) và kháng thể kháng LAG3 thử nghiệm hoặc mảnh kháng thể được thêm vào. Khả năng của kháng thể thử nghiệm cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để gắn kết LAG3 được xác định. Ở dạng BLI, quan sát sự giao thoa ánh sáng của phức hợp LAG3 để xác định nếu kháng thể thử nghiệm cạnh tranh hiệu quả với kháng thể tham chiếu, ví dụ, nanomet của sự chuyển đổi bước sóng ánh sáng theo thời gian quan sát thấy, trong đó việc chuyển đổi cho thấy sự gắn kết bổ sung của kháng thể thử nghiệm và thiếu phong bế chéo. Theo một phương án của sáng chế, ở dạng BLI, về mặt định lượng, phong bế chéo được cho rằng đã xuất hiện giữa các kháng thể nếu không quan sát thấy gắn kết bổ sung nào của kháng thể thử nghiệm. Theo một phương án của sáng chế, ở dạng đối chứng, việc phong bế chéo kháng thể tham chiếu bằng chính nó được xác nhận; trong đó thử nghiệm được xác định là hoạt động phù hợp nếu kháng thể tham chiếu có thể tự phong bế chéo gắn kết LAG3. Khả năng của kháng thể thử nghiệm để ức chế gắn kết của, ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2, với LAG3 (ví dụ, LAG3 của người) chứng minh rằng kháng thể thử nghiệm có thể phong bế chéo Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2 để gắn kết với LAG3 (ví dụ, LAG3 của người) và do đó, có thể, trong một số trường hợp, gắn kết với cùng epitop trên LAG3 (ví dụ, LAG3 của người) như Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2. Như đã nêu ở trên, kháng thể hoặc mảnh kháng thể mà gắn kết với cùng epitop như bất kỳ trong số kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh kháng thể theo sáng chế cũng tạo thành một phần của sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, BLI được tiến hành ở dạng kẹp, trong đó kháng thể kháng LAG3 tham chiếu hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được giữ cố định với đầu dò và sau đó gắn với LAG3. Sau đó, kháng thể kháng LAG3 thử nghiệm hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được được kiểm tra khả năng phong bế gắn kết của kháng thể hoặc mảnh kháng thể tham chiếu.

Kháng thể kháng LAG3 "4A10", "19E8", "11C9" và "22D2" và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đề cập trong sáng chế chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của các chuỗi nhẹ globulin miễn dịch 4A10, 19E8, 11C9 hoặc 22D2 ở chuột nhắt và các biến thể của chúng, tương ứng; cũng như CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của các chuỗi nặng globulin miễn dịch 4A10, 19E8, 11C9 hoặc 22D2 ở chuột nhắt, và các biến

thể của chúng, tương ứng. Các kháng thể "4A10", "19E8", "11C9" và "22D2" và mảnh kháng thể có thể là các kháng thể được nhân hóa hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó như Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9.

Ví dụ về chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể kháng LAG3 cũng như các CDR của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Trình tự 4A10- V_H

ATGAAATGCAGCTGGGTCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTATAGGAATCAATTCAGAGGTTCAGCTGCTCCAGTC
TGGGGCAGAACTTGTGAGGTCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCCTCTGGCTTCAACATTGAAGACTACT
ATATGCACTGGATGAAACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGATGGATTGATCCTGTGAATGGTGATACT
GAATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATGACTGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTACACCTCAA
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTAATTTCTATGATGGTTACCTCTTTGCTTTCTGGGGCCAAG
GGACCCTGGTCACTGTCTCTGCA

(SEQ ID NO: 1; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MKCSWVIFFLMAVVIGINSEVQLLQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIEDYYMHWMKQRPEQGLEWIGWIDPVNGDT
EYAPKFQGKATMTADTSSNTAYLHLNSLTSEDTAVYYCNFYDGYLFAFWGQGTLVTVSA

(SEQ ID NO: 2; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-H1: GFNIEDYYMH (SEQ ID NO: 3)

CDR-H2: WIDPVNGDTEYAPKFQG (SEQ ID NO: 4)

CDR-H3: YDGYLFAF (SEQ ID NO: 5)

Trình tự 4A10– V_L

ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCCATTGGGGATATTGTGCTGACTCA
GGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTGTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATA
GTGATGGCAACACTTATCTGTATTGGCTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCC
AACCTTGCCTCAGGGGTCCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCAGGAACTGTTTTCACACTGAGAATCAGCAGACT
GGAGGCTGAGGATGTGGGTATTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCTTTCACGTTTGGAGGGGGGACCAAGC
TGGAAATAAAA

(SEQ ID NO: 6; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVLTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSDGNTYLYWLLQRPGQSPQLLIYRMS
NLASGVPDRFSGSGSGTVFTLRISRLEAEDVGIYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 7; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-L1: RSSKSLLHSDGNTYLY (SEQ ID NO: 8)

CDR-L2: YRMSNLAS (SEQ ID NO: 9)

CDR-L3: MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 10)

Trình tự 19E8– V_H

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTTTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCGTTGCCAGATCCGACTGCAGCAGTC
TGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGGTCCTCCTTCACTGACTACT
ATATAAACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAGCGGTAATTCT
ATCTACAATGAGAACTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCATCTCAG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCTGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGCTGATTACGACGATGCTTTGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA

(SEQ ID NO: 11; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MGWSWIFLFLLSGTAGVRCQIRLQQSGPELVKPGASVKISCKASGSSFTDYYINWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNS
IYNENFKAKATLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDTAVYFCAREADYDDALDYWGQGTSVTVSS

(SEQ ID NO: 12; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-H1: GSSFTDYYIN (SEQ ID NO: 13)

CDR-H2: WIYPGSGNSIYNENFKA (SEQ ID NO: 14)

CDR-H3: EADYDDALDY (SEQ ID NO: 15)

Trình tự 19E8– V_L

ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTATTTTTGCTTTTCTGGATTCCAGCCTCCAGAGGTCACATCTTGCTGACTCA
GTCTCCAGCCATTCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAA
GCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGG
ATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCAGAAGATAT
TGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCCAACGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

(SEQ ID NO: 16; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MVSTPQFLVFLLFWIPASRGHILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNG
SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNS NPTYTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 17; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-L1: RASQSIGTSIH (SEQ ID NO: 18)

CDR-L2: YASESIS (SEQ ID NO: 19)

CDR-L3: QQSNSWPTYT (SEQ ID NO: 20)

Trình tự 11C9– V_H

ATGAGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCAACTCCCAGGTCCAACTGCAGCAGCC
TGGGGCTGAGCTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGCGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACACTCACTGACTACT
GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGCGATTGATATTTCTGATAGTTATTCT
AGCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAC
CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCCCCTTTCTACAATAGTAGAGGGGGGAACTACT
TTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

(SEQ ID NO: 21; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MRWSCIILFLVATATGVNSQVQLQQPGAELVMPGASAKMSCKASGYTLTDYW
MHWVKQRPGQGLEWIGAIDISDSYSSYNQKFKGKATLTVDESSSTAYMQLTSLTSEDSAVYYCARSPFYNSRGGNYF
DYWGQGTTLTVSS

(SEQ ID NO: 22; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-H1: GYTLTDYWMH (SEQ ID NO: 23)

CDR-H2: AIDISDSYSSYNQKFKG (SEQ ID NO: 24)

CDR-H3: SPFYNSRGGNYFDY (SEQ ID NO: 25)

Trình tự 11C9– V_L

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACA
GACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATT
ATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGA
GTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATAT
TGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTGATACGCTTCCTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

(SEQ ID NO: 26; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPPWTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 27; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO: 28)

CDR-L2: YTSRLHS (SEQ ID NO: 29)

CDR-L3: QQGDTLPPWT (SEQ ID NO: 30)

Trình tự 22D2- V_H

ATGGGATGGACCTGGATCTTTCTCTTCTTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCTCTCTGAGGTCCTGCTGCTACAGTC
TGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGAAAATCCCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACA
ACGTGGACTGGGTGAAGCAGCGCCATGGAAAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCAAACAATGGTGGTACT
ATCTACAGTCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTTCATGGAGCTCCG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGGAACTATAGGTGGTTTGGTGCTATGGACCACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTG

(SEQ ID NO: 31; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

MGWTWIFLFFLSGTAGVLSEVLLLQSGPELVKPGTSVKIPCKASGYTFTDYNVDWVKQRHGKGLEWIGDINPN
NGGTIYSQKFKGKATLTVDKSSSTAFMELRSLTSEDTAVYFCARNYRWFGAMDHWGQGTSVTVSS

(SEQ ID NO: 32; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33)

CDR-H2: DINPNNGGTIYSQKFKG (SEQ ID NO: 34)

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

Trình tự 22D2- V_L

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATTGTGTTGACCCA
ATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCCAGGGCAGAGGGCCACCATTTCCTGCAAGGCCAGTCAAAGTCTTGATTATG
AAGGTGATAGTGATATGAATTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAGACTCCTCATCTCTGGTGCATCCAAT
CTAGAGTCTGGGATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTGTTAACATCCATCCTGTGGA
GGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGG
AAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCC
TCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACA
AAATGGCG

(SEQ ID NO: 36; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

METDTILLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCKASQSLDYEGDSDMNWYQQKPGQPPRLLISGASN
LESGIPARFSGSGSGTDFTVNIHPVEEEDAATYYCQQSTEDPRTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 37; trong đó CDR được gạch chân và trong đó trình tự tín hiệu là kiểu chữ đậm)

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38)

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39)

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40)

Chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ 22D2 gốc của chuột nhắt có thể được đề cập đến dưới dạng LB145.22D2.E1.1D1. Chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ 19E8 gốc của chuột nhắt có thể được đề cập đến dưới dạng LB148.19E8.G1.1A1. Chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ 4A10 gốc của chuột nhắt có thể được đề cập đến dưới dạng LB148.4A10.1H1. Chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ 11C9 gốc của chuột nhắt có thể được đề cập đến dưới dạng LB148.11C9.1C1.

Sáng chế còn đề cập đến kháng thể kháng LAG3 bất kỳ hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) chứa một hoặc nhiều chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ (hoặc biến thể của chúng) hoặc CDR (hoặc biến thể của chúng) hoặc các mảnh thuần thục của các chuỗi (hoặc biến thể của chúng) hoặc các miền biến đổi của các chuỗi (hoặc biến thể của chúng) nêu dưới đây. Chuỗi nhẹ có thể được ký hiệu là "V_L" hoặc "VK" và chuỗi nặng có thể được ký hiệu là "V_H".

Chuỗi globulin miễn dịch ở chuột nhắt

Các chuỗi nêu dưới đây có ký hiệu "4A10", "19E8", "11C9" hoặc "22D2" có thể được đề cập đến trong bản mô tả này. Như được bàn luận ở đây, phạm vi của sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa một hoặc nhiều CDR chuỗi nhẹ bất kỳ (ví dụ, 3) và/hoặc một hoặc nhiều CDR chuỗi nặng bất kỳ (ví dụ, 3) từ các chuỗi globulin miễn dịch nêu dưới đây; hoặc miền biến đổi thuần thục bất kỳ của globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi thuần thục bất kỳ của globulin miễn dịch chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 45-104.

Chuỗi được nhân hóa

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa (ví dụ, chất đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa tổ hợp bất kỳ của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thuần thục của các chuỗi globulin miễn dịch sau. Theo một phương án của sáng chế, chuỗi nhẹ 11C9 được nhân hóa được ghép đôi với chuỗi nặng 11C9 được nhân hóa; chuỗi nhẹ 19E8 được nhân hóa được ghép đôi với chuỗi nặng 19E8 được nhân hóa; chuỗi nhẹ 4A10 được nhân hóa được ghép đôi với chuỗi nặng 4A10 được nhân hóa; và chuỗi nhẹ 22D2 được nhân hóa được ghép đôi với chuỗi nặng 22D2 được nhân hóa. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ "45AGX_22D2_VL3", ví dụ, chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 274 hoặc mảnh thuần thục của nó (ví dụ, axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 274); và miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng "được nhân hóa x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D" hoặc "được nhân hóa x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54G" chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 426 hoặc SEQ ID NO: 427, tương ứng.

Các chuỗi nêu dưới đây có ký hiệu "4A10", "19E8", "11C9" hoặc "22D2" có thể được đề cập đến trong bản mô tả này. Như được bàn luận ở đây, phạm vi của sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa một hoặc nhiều CDR chuỗi nhẹ bất kỳ (ví dụ, 3) và/hoặc một hoặc nhiều CDR chuỗi nặng bất kỳ (ví dụ, 3) từ chuỗi globulin miễn dịch nêu ở đây; hoặc miền V_L thuần thục hoặc chưa qua

xử lý bất kỳ hoặc globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và/hoặc miền V_H thuần thục hoặc chưa qua xử lý hoặc globulin miễn dịch chuỗi nặng nêu ở đây. Phạm vi của sáng chế còn bao gồm bất kỳ polypeptit hoặc polynucleotit được làm giống người hoặc miền biến đổi của chúng có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm hoặc xóa điểm.

Các phương án cụ thể của sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng globulin miễn dịch nêu dưới đây hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể bất kỳ có CDR chuỗi nhẹ và chuỗi nặng (ví dụ, IgG1 hoặc IgG4). Các kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể được đề cập đến là bất kỳ trong số Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 như sau:

- **Ab1**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 53AHH được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG1 / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 106); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 106 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab2**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 56AHH được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55S) IgG1 / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 108); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 108 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab3**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 54AHH được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55D) IgG1 / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126)

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 110); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 110 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab4**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 52AHH được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q) IgG1 / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC

(SEQ ID NO: 112); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 112 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab5**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 57AHH được nhân hóa x [LAG3_H] mAb

(LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG4 S228P (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 114); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 114 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab6**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 73AHD được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55D / VL3) IgG4 S228P / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVENESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 116); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab7**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 21AHG được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55S / VL3) IgG4 S228P / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 118); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 118 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

- **Ab8**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 80AHG được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q / VL3) IgG4 S228P / Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 120); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 120 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

hoặc

- **Ab9**: chuỗi nhẹ được nhân hóa 45AGX được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kapa (PX) (hoặc miền biến đổi của nó) và chuỗi nặng được nhân hóa 72AHD được nhân hóa x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55G / VL3) IgG4 S228P / Kapa (PX)) (hoặc miền biến đổi của nó); ví dụ chứa:

chuỗi nhẹ globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126); và

chuỗi nặng globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 122); hoặc

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNNYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

(axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 (CDR được gạch chân)); và

miền biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

(axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 122 (CDR được gạch chân));

hoặc chứa các CDR:

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NO: 39);

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40);

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 454); và

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35)

Theo một phương án của sáng chế, CDR-H2 của kháng thể kháng LAG3 bất kỳ hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế chứa trình tự axit amin:

DINPNX_1GGTIYX_2QKFX_3X_4 (SEQ ID NO: 446)

trong đó,

X_1= D, N, S hoặc Q

X_2= A hoặc S

X_3= Q hoặc K

X_4= E hoặc G

Chuỗi nặng globulin miễn dịch được nhân hóa được nêu trong SEQ ID NO: 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180,

182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 448, 449, 462 và 463. ADN mã hoá chuỗi nặng globulin miễn dịch được nhân hóa được nêu trong SEQ ID NO: 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 127, 133, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 233, 236, 238, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396 và 398.

Chuỗi nhẹ globulin miễn dịch được nhân hóa được nêu trong SEQ ID NO: 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 450-453, 426, 427 và 459-461. ADN mã hoá chuỗi nhẹ globulin miễn dịch được nhân hóa được nêu trong SEQ ID NO: 125, 129, 131, 135, 137, 207, 209, 223, 225, 227, 229, 231, 240, 256, 258, 260, 262, 350, 368, 370, 372, 374, 400, 402 và 404.

"Biến thể" của polypeptit, như chuỗi globulin miễn dịch, chỉ polypeptit chứa trình tự axit amin đồng nhất hoặc tương tự ít nhất là khoảng 70-99,9% (ví dụ, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) với trình tự axit amin tham chiếu được nêu trong bản mô tả; khi việc so sánh được thực hiện bằng thuật toán BLAST trong đó các tham số của thuật toán được chọn để tạo ra nhiều ghép cặp nhất giữa các trình tự tương ứng trên toàn bộ chiều dài của trình tự tham chiếu tương ứng (ví dụ, ngưỡng mong đợi: 10; độ dài một từ: 3; các ghép cặp tối đa trong khoảng truy vấn: 0; ma trận BLOSUM 62; điểm trừ khoảng trống: hiện hữu khoảng trống 11, mở rộng khoảng trống 1; điều chỉnh ma trận điểm hỗn hợp có điều kiện).

"Biến thể" của polynucleotit chỉ polynucleotit chứa trình tự nucleotit đồng nhất ít nhất là khoảng 70-99,9% (ví dụ, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) với trình tự nucleotit tham chiếu được nêu trong bản mô tả; khi việc so sánh được thực hiện bằng thuật toán BLAST trong đó các tham số của thuật toán được chọn để tạo ra nhiều ghép cặp nhất giữa các trình tự tương ứng trên toàn bộ chiều dài của trình tự tham chiếu tương ứng (ví dụ, ngưỡng mong đợi: 10; độ dài một từ: 28; các ghép cặp tối đa trong khoảng truy vấn: 0; điểm ghép cặp/ghép sai: 1, -2; điểm trừ khoảng trống: tuyến tính).

Các polypeptit và kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa) theo sáng chế, theo một phương án của sáng chế, chứa vùng biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nặng có ít nhất 78,99% (ví dụ, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) trình tự axit amin đồng nhất với các axit amin 1-119 được nêu trong SEQ ID NO: 106; và/hoặc vùng biến đổi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ có ít nhất 78,38% (ví dụ, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) trình tự axit amin đồng nhất với các axit amin 1-111 được nêu trong SEQ ID NO: 224.

Ngoài ra, biến thể có thể là polypeptit chứa trình tự axit amin được nêu trong bản mô tả ngoại trừ một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10) đột biến như, ví dụ, đột biến sai nghĩa (ví dụ, các thay thế bảo toàn), đột biến vô nghĩa, xóa (mất) axit amin hoặc cài xen axit amin. Polypeptit này có thể là chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch, chuỗi nặng của globulin miễn dịch và/hoặc CDR (ví dụ, một hoặc nhiều trong số CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 và/hoặc CDR-H3).

Như được bàn luận trong bản mô tả này, sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm một hoặc nhiều biến thể của trình tự khung (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số FR-L1, FR-L2, FR-L3, FR-L4, FR-H1, FR-H2, FR-H3 và/hoặc FR-H4), các CDR (ví dụ, 1, 2 hoặc 3 biến thể CDR-L và/hoặc 1, 2, hoặc 3 biến thể CDR-H) và/hoặc chuỗi globulin miễn dịch (ví dụ, 1 hoặc 2 biến thể V_L và/hoặc 1 hoặc 2 biến thể V_H) mà trình tự của chúng được nêu cụ thể trong bản mô tả. Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên này có thể, tự chúng, được đề cập đến như là các biến thể. Các chuỗi polypeptit đơn, bao gồm một hoặc nhiều biến thể FR, CDR-L, CDR-H và/hoặc chuỗi globulin miễn dịch, tự chúng cũng là một phần của sáng chế. Các polynucleotit mã hóa chuỗi polypeptit biến thể này cũng là một phần

của sáng chế. Ví dụ, sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của V_H và V_L của các kháng thể Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9, được nêu trong bản mô tả, cũng như các biến thể của chúng chứa CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 nhưng có độ đồng nhất hoặc tương tự toàn bộ trình tự axit amin là 70% hoặc hơn (ví dụ, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% hoặc 99%) với V_H và V_L của Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9. Do đó, theo phương án này, các CDR của kháng thể và các mảnh là giống với CDR của V_H và V_L của Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 nhưng có thể có sai khác bất kỳ so với V_H và V_L này xuất hiện trong khung và/hoặc miền hằng định của globulin miễn dịch.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 biến thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) chứa một hoặc nhiều biến thể CDR (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 và/hoặc CDR-H3) và/hoặc vùng khung (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số FR1, FR2, FR3 và/hoặc FR4) được nêu trong bản mô tả; và/hoặc một hoặc nhiều biến thể miền V_L và/hoặc một hoặc nhiều biến thể miền V_H của các kháng thể hoặc các đoạn này mà được nêu trong bản mô tả, ví dụ, có độ đồng nhất hoặc tương đồng trình tự ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% hoặc 99,9% với, ví dụ, SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434,

435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 hoặc 464; liên kết đặc hiệu với LAG3.

Như đã nêu ở trên, phạm vi của sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 biến thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều biến thể CDR (ví dụ, 1, 2 hoặc 3 biến thể CDR-L và/hoặc 1, 2, hoặc 3 biến thể CDR-H); và/hoặc vùng khung (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số FR1, FR2, FR3 và/hoặc FR4) và/hoặc biến thể miền V_L và/hoặc biến thể miền V_H (có hoặc không có trình tự tín hiệu) có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn 10 đột biến. Các đột biến này có thể bao gồm đột biến điểm là các thay thế axit amin bảo toàn hoặc không bảo toàn hoặc các xóa điểm, ví dụ trong vùng khung và/hoặc trong CDR. Như đã nêu ở trên, sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9 nhưng có đột biến ở vùng khung của nó.

Kháng thể kháng LAG3 biến thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó được biến đổi bảo toàn cũng là một phần của sáng chế. "Biến thể được biến đổi bảo toàn" hoặc "thay thế bảo toàn" chỉ biến thể trong đó có một hoặc nhiều thay thế axit amin trong polypeptit bằng các axit amin khác có đặc điểm tương đồng (*ví dụ* điện tích, kích thước mạch bên, tính kỵ nước/tính ưa nước, cấu hình riêng của khung chính và độ bền vững, v.v.). Các thay đổi này có thể được thực hiện thường xuyên mà không phá vỡ đáng kể hoạt tính sinh học của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Nhìn chung, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rằng, các thay thế axit amin đơn ở vùng không thiết yếu của polypeptit không làm thay đổi đáng kể hoạt tính sinh học (*xem*, ví dụ, Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)). Ngoài ra, các thay thế axit amin tương đồng về cấu trúc hoặc chức năng ít có khả năng phá vỡ đáng kể hoạt tính sinh học.

Kháng thể kháng LAG3 biến thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế, được bàn luận trong bản mô tả này, chứa một hoặc nhiều CDR (ví dụ, 1, 2 hoặc 3 biến thể CDR-L và/hoặc 1, 2, hoặc 3 biến thể CDR-H); vùng khung (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số FR1, FR2, FR3 và/hoặc FR4); và/hoặc chuỗi globulin miễn dịch có một hoặc nhiều thay thế bảo toàn. Ví dụ, các kháng thể và các mảnh kháng thể này có thể chứa trình tự axit amin được nêu trong bản mô tả, ví dụ SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8,

9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 hoặc 464; trong đó trình tự axit amin này có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20 hoặc nhiều hơn các thay thế axit amin bảo toàn của chúng. Các thay thế bảo toàn được lấy làm ví dụ được nêu trong bảng 1.

Bảng 1. Các thay thế axit amin bảo toàn được lấy làm ví dụ

Gốc ban đầu	Thay thế bảo toàn
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln

Gốc ban đầu	Thay thế bảo toàn
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Các biến thể bảo toàn về chức năng của kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó cũng là một phần của sáng chế. Bất kỳ trong số các biến thể của kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó (như được bàn luận trong bản mô tả này) có thể là "biến thể bảo toàn về chức năng". Trong một số trường hợp, biến thể bảo toàn về chức năng có thể còn được mô tả là biến thể biến đổi bảo toàn. "Biến thể bảo toàn về chức năng", khi được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ biến thể của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin (ví dụ, của 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR và/hoặc của V_L và/hoặc của V_H) được thay đổi mà không làm thay đổi một hoặc nhiều đặc điểm về chức năng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 biến thể bảo toàn về chức năng và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) bao gồm biến thể của chuỗi globulin miễn dịch (ví dụ, một hoặc hai biến thể V_H và/hoặc một hoặc nhiều biến thể V_L) và/hoặc của CDR (ví dụ, 1, 2 hoặc 3 biến thể CDR-L và/hoặc 1, 2, hoặc 3 biến thể CDR-H) có trình tự bất kỳ được nêu trong bản mô

tả, ví dụ, trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 hoặc 464; biểu hiện một hoặc nhiều đặc điểm chức năng sau đây:

- ức chế LAG3 liên kết với phân tử MHC lớp II, ví dụ, trên tế bào Daudi; ví dụ ức chế LAG3 của người/MHC lớp II liên kết trên tế bào Daudi với IC_{50} bằng khoảng 1,9-2,9 nM, ví dụ, 2,1 nM, 2,8 nM, 2,0 nM, 1,9 nM, 2,5 nM, 2,6 nM, 2,1 nM, 2,4 nM hoặc 2,5 nM (ví dụ, khoảng 2,1-2,6 nM).
- Cạnh tranh liên kết LAG3 với phân tử MHC lớp II, ví dụ trên tế bào Daudi;
- Liên kết vòng phụ của LAG3;
- Liên kết LAG3 với K_D từ khoảng 10^{-9}M đến khoảng 2 X 10^{-12}M ái lực (ví dụ, như được đo bằng phép cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc KinExA); ví dụ liên kết LAG3 của người với KD bằng khoảng 2, 3, 6, 10 hoặc 11 pM (ví dụ, 2-11 pM) và/hoặc liên kết LAG3 của khỉ cynomolgous với KD bằng khoảng 11, 12, 16 hoặc 25 pM (ví dụ, 11-25 pM), ví dụ, bởi KinExA;
- Liên kết với LAG3 tự nhiên trên bề mặt các tế bào T CD4+ và/hoặc CD8+ đã hoạt hóa; ví dụ, liên kết tế bào T CD4+ của người biểu hiện LAG3 của người với EC_{50} bằng khoảng 39, 41 hoặc 57 pM (ví dụ, khoảng 39-57 pM); liên kết tế

bào T CD8+ của người biểu hiện LAG3 của người với EC_{50} bằng khoảng 33, 35 hoặc 49 pM (ví dụ, khoảng 33-49 pM); liên kết tế bào T CD4+ của khỉ cynomolgous biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgous với EC_{50} bằng khoảng 27, 30 hoặc 35 pM (ví dụ, khoảng 27-35 pM); liên kết tế bào T CD8+ của khỉ cynomolgous biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgous với EC_{50} bằng khoảng 30, 31 hoặc 41 pM (ví dụ, khoảng 30-41 pM); ví dụ trong đó tế bào T được phân lập từ máu;

- Liên kết với LAG3 của người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta*;
- Ức chế sự đồng nhất đime hóa (đime hóa cùng loại) LAG3;
- Kích thích sự sản xuất IL-2 bởi tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, ví dụ, sản xuất IL2 từ thể lai tế bào T của chuột 3A9 biểu hiện LAG3 của người với EC_{50} bằng khoảng 1,06-1,65 nM, 1,74-1,83 nM, 3,56-4,06 nM, 2,83-2,96 nM, 0,57-1,07 nM, 0,45-1,27 nM, 0,47-1,01 nM hoặc 0,72-1,08 nM;
- Đánh dấu mô amiđan; và/hoặc
- Tăng cường sự hoạt hóa tế bào T bởi kháng thể kháng PD1 như pembrolizumab, ví dụ, làm tăng sự sản xuất IL-2 bởi tế bào T;
- Không đánh dấu mô não, tim, thận, gan, phổi, tụy và/hoặc tuyến yên.
- Liên kết với LAG3 của người bằng cách cho tiếp xúc giữa các gốc QEGAPAQL (axit amin 35-42 được nêu trong SEQ ID NO: 443) và RPARRADAGEYRAAVH (axit amin 137-152 được nêu trong SEQ ID NO: 443) và, tùy ý, các gốc DERGRQRGDFSLW (axit amin 123-135 được nêu trong SEQ ID NO: 443) của LAG3; hoặc các gốc SPTIPLQDL (axit amin 45-53 được nêu trong SEQ ID NO: 443) và, tùy ý DERGRQRGDFSL (axit amin 123-134 được nêu trong SEQ ID NO: 443) của LAG3; hoặc các gốc HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (axit amin 78-102 được nêu trong SEQ ID NO: 443) của LAG3; và/hoặc bằng cách bảo vệ hydro trên khung chính amit của các gốc này khỏi việc trao đổi đơteri (ví dụ, từ D_2O).

Sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó mà liên kết đặc hiệu với LAG3 bao gồm bước cho động vật chủ không phải người (ví dụ, chuột nhắt, thỏ, lạc đà, lạc đà không bướu hoặc chuột cống) dùng lượng hiệu quả của một hoặc nhiều peptit chứa, gồm có hoặc về cơ bản chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm QEGAPAQL (axit amin 35-42 được nêu trong SEQ ID NO: 443); RPARRADAGEYRAAVH (axit amin 137-152 được nêu trong SEQ ID NO: 443); DERGRQRGDFSLW (axit amin 123-135 được nêu trong SEQ ID NO: 443); SPTIPLQDL (axit amin 45-53 được nêu trong SEQ ID NO: 443); DERGRQRGDFSL (axit amin 123-134 được nêu trong SEQ ID NO: 443); và HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (axit amin 78-102 được nêu trong SEQ ID NO: 443), ví dụ, trong đó peptit được tạo công thức với chất mang dược dụng. Tùy ý, kháng thể hoặc mảnh được phân lập từ động vật chủ, ví dụ, từ huyết thanh hoặc máu của động vật chủ. Tùy ý, động vật chủ được cho dùng nhiều hơn một liều peptit. Các peptit đã phân lập này là một phần của sáng chế, ví dụ, được dung hợp với chất sinh miễn dịch như Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), albumin huyết thanh của người hoặc albumin huyết thanh của bò.

Độ đồng nhất trình tự chỉ mức độ giống nhau của các axit amin của hai polypeptit ở các vị trí tương đương khi hai trình tự được sắp thẳng tối ưu. Độ tương đồng trình tự bao gồm các gốc giống nhau và các axit amin có mối quan hệ hóa sinh, không giống nhau. Các axit amin có mối quan hệ hóa sinh có cùng các đặc tính tương đồng và có thể hoán đổi cho nhau như được nêu ở trên.

Các tài liệu tham khảo sau đây liên quan đến thuật toán BLAST thường được dùng để phân tích trình tự: THUẬT TOÁN BLAST: Altschul *et al.* (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109; Altschul, S.F., *et al.*, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., *et al.*, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., *et al.*, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., *et al.*, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., *et al.*, (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. *et al.*, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; HỆ THỐNG TÍNH ĐIỂM SẮP THẲNG: Dayhoff, M.O., *et al.*, "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC;

Schwartz, R.M., *et al.*, "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., *et al.*, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., *et al.*, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., *et al.*, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; THỐNG KÊ SẮP THẲNG: Karlin, S., *et al.*, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., *et al.*, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; và Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như các kháng thể đối kháng được nhân hóa) có thể chứa một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity determining region-CDR) của chuỗi globulin miễn dịch được nêu trong bản mô tả (trong đó 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR, tùy ý, biến thể của chúng được nêu trong bản mô tả). Một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR này có thể độc lập được chọn từ trình tự CDR của nhiều chuỗi globulin miễn dịch khác nhau được nêu trong bản mô tả. Theo cách khác, một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR này có thể được chọn từ trình tự CDR của một kháng thể đã nêu theo sáng chế.

Ví dụ, sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó cũng như chuỗi polypeptit của globulin miễn dịch bao gồm:

- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 4A10;
- CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 4A10;
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 11C9;
- CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 11C9;
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 19E8;
- CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 19E8;
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 22D2; và/hoặc

- CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 22D2; trong đó các CDR của 4A10, 11C9, 19E8 và 22D2 có thể thu được lần lượt từ chuỗi globulin miễn dịch 4A10, 11C9, 19E8 và 22D2 của chuột hoặc được nhân hóa, được nêu trong bản mô tả (ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9).

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-H1, CDR-H2 hoặc CDR-H3 của 4A10 V_H (ví dụ, SEQ ID NO: 2); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 4 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), và 5 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 4A10 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 7); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 9 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 10 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-H1, CDR-H2 hoặc CDR-H3 của 19E8 V_H (ví dụ, SEQ ID NO: 12); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 13 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 14 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 15 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 19E8 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 17);

ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 18 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 19 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 20 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-H1, CDR-H2 hoặc CDR-H3 của 11C9 V_H (ví dụ, SEQ ID NO: 22); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 24 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 25 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 11C9 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 27); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 29 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 30 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-H1, CDR-H2 hoặc CDR-H3 của 22D2 V_H (ví dụ, SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 hoặc 122); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 34, 446, 454, 455, 456, 457, hoặc 458 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 35 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể chứa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 3) CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 22D2 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 37 hoặc 126); ví dụ, trong đó các CDR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 39 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 40 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), theo thứ tự.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa:

- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 4A10; và CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 4A10;
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 11C9; và CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 11C9;
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 19E8; và CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 19E8; hoặc
- CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 22D2; và CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 22D2; trong đó các CDR của 4A10, 11C9, 19E8 và 22D2 có thể thu được từ các chuỗi globulin miễn dịch của 4A10, 11C9, 19E8 và 22D2 của chuột hoặc được nhân hóa, theo thứ tự, được nêu trong bản mô tả, và trong đó, tùy ý, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 trong số các CDR này là biến thể của các CDR được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 4A10 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 8 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 9 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 10 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)); và miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của V_H của 4A10 (ví dụ, SEQ ID NO: 3 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc

xóa điểm), 4 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 5 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)).

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 19E8 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 18 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 19 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 20 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)); và miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của V_H của 19E8 (ví dụ, SEQ ID NO: 13 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 14 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 15 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)).

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 11C9 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 28 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 29 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 30 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)); và miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của kháng thể chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của V_H của 11C9 (ví dụ, SEQ ID NO: 23 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 24 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 25 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)).

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 22D2 V_L (ví dụ, SEQ ID NO: 38 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 39 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 40 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)); và miền biến đổi chuỗi

nặng (V_H) của kháng thể chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của V_H của 22D2 (ví dụ, SEQ ID NO: 33 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm), 34, 446, 454, 455, 456, 457 hoặc 458 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm) và 35 (hoặc biến thể của nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 đột biến điểm và/hoặc xóa điểm)).

Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể đối kháng kháng LAG3 được nhân hóa. Ví dụ về các kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 4A10; và CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 4A10.

Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể đối kháng kháng LAG3 được nhân hóa. Ví dụ về các kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 19E8; và CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 19E8.

Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể đối kháng kháng LAG3 được nhân hóa. Ví dụ về các kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa. Ví dụ về các kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 11C9; và CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 11C9.

Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể đối kháng kháng LAG3 được nhân hóa. Ví dụ về các kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của 22D2; và CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc polypeptit của globulin miễn dịch chứa:

- miền V_L globulin miễn dịch của 4A10 trưởng thành và/hoặc miền V_H của 4A10 trưởng thành;
- miền V_L globulin miễn dịch của 19E8 trưởng thành và/hoặc miền V_H của 19E8 trưởng thành;

- miền V_L globulin miễn dịch của 11C9 trưởng thành và/hoặc miền V_H của 11C9 trưởng thành; và/hoặc
- miền V_L globulin miễn dịch của 22D2 trưởng thành và/hoặc miền V_H của 22D2 trưởng thành; trong đó miền V_L hoặc V_H của 4A10, 19E8, 11C9 và 22D2 là miền V_L hoặc V_H của 4A10, 19E8, 11C9 và 22D2 của chuột hoặc được nhân hóa được nêu trong bản mô tả, và trong đó, tùy ý, V_L và/hoặc V_H là biến thể của V_L hoặc V_H được nêu trong bản mô tả (ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,. Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền V_L trưởng thành của 4A10, 19E8, 11C9 hoặc 22D2 trong đó miền V_L chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 hoặc 459-461 hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền V_H trưởng thành của 4A10, 19E8, 11C9 hoặc 22D2 trong đó miền V_H chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 hoặc 464; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền V_L trưởng thành của 4A10 (ví dụ, các axit amin 21-132 được nêu trong SEQ ID NO: 7 hoặc biến thể của nó) và miền V_H trưởng thành của 4A10 (ví dụ, các axit amin 20-136 được nêu trong SEQ ID NO: 2 hoặc biến thể của nó).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền V_L trưởng thành của 19E8 (ví dụ, các axit amin 21-128 được nêu trong SEQ ID NO: 17 hoặc biến thể của nó) và miền V_H trưởng thành của 19E8 (ví dụ, các axit amin 20-138 được nêu trong SEQ ID NO: 12 hoặc biến thể của nó).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền V_L trưởng thành của 11C9 (ví dụ, các axit amin 21-128 được nêu trong SEQ ID NO: 27 hoặc biến thể của nó) và miền V_H trưởng thành của 11C9 (ví dụ, các axit amin 20-142 được nêu trong SEQ ID NO: 22 hoặc biến thể của nó).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa m miền V_L trưởng thành của 22D2 (ví dụ, các axit amin 21-131 được nêu trong SEQ ID NO: 37 hoặc 126 hoặc biến thể của nó) và miền V_H trưởng thành của 22D2 (ví dụ, các axit amin 21-138 hoặc 21-131 được nêu trong SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 hoặc 122 hoặc biến thể của nó).

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 2 hoặc các axit amin 20-136 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7 hoặc các axit amin 21-132 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 12 hoặc các axit amin 20-138 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 17 hoặc các axit amin 21-128 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22 hoặc các axit amin 20-142 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 hoặc các axit amin 21-128 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 hoặc 122 hoặc mảnh trưởng thành của chúng, ví dụ, gồm axit amin 20-138 hoặc 20-131 của chúng; hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất các polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37 hoặc 126 hoặc mảnh trưởng thành của chúng, ví dụ, chứa axit amin 21-131 của chúng hoặc biến thể của chúng; hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 của miền V_H chứa SEQ ID NO: 2 (ví dụ, SEQ ID NO: 3-5); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3 của miền V_L chứa SEQ ID NO: 7 (ví dụ, SEQ ID NO: 8-10); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 của miền V_H chứa SEQ ID NO: 12 (ví dụ, SEQ ID NO: 13-15); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3 của miền V_L chứa SEQ ID NO: 17 (ví dụ, SEQ ID NO: 18-20); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 của miền V_H chứa SEQ ID NO: 22 (ví dụ, SEQ ID NO: 23-25); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3 của miền V_L chứa SEQ ID NO: 27 (ví dụ, SEQ ID NO: 28-30); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 của miền V_H chứa SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 hoặc 122 (ví dụ, SEQ ID NO: 33, 34 (hoặc 446, 454, 455, 456, 457 hoặc 458) hoặc 35); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polypeptits (ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch được nhân hóa) chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3 của miền V_L chứa SEQ ID NO: 37 hoặc 126 (ví dụ, SEQ ID NO: 38-40); hoặc polynucleotit bất kỳ mã hóa polypeptit này. Tùy ý, 1, 2 hoặc 3 trong số các CDR này là biến thể của trình tự được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế bao gồm chế phẩm kết tinh của kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế.

Polynucleotit

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit mã hóa bất kỳ trong số các polypeptit hoặc chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó được nêu trong bản mô tả (bao gồm biến thể của chuỗi axit amin được nêu cụ thể trong bản mô tả). Ví dụ, sáng chế bao gồm các polynucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350,

352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402 hoặc 404 và biến thể của chúng (ví dụ, chứa trình tự nucleotit có độ đồng nhất trình tự theo BLAST ít nhất 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 99% với trình tự nucleotit này (như được nêu ở trên)); và polynucleotit mã hóa các axit amin được nêu trong đó, ví dụ, trong SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 hoặc 464. Phạm vi của sáng chế còn bao gồm biến thể polynucleotit lai với polynucleotit bất kỳ trong số các polynucleotit này.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch (ví dụ, vùng biến đổi của nó) và/hoặc các CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mã hóa bởi các polynucleotit được nêu trong bản mô tả.

Ví dụ, sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nặng của globulin miễn dịch được mã hóa bởi polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 107 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó) và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được mã hóa bởi trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 125 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó). Ví dụ, sáng chế còn bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nặng của globulin

miễn dịch được mã hóa bởi polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 115 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó) và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được mã hóa bởi trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 125 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó).

Sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa

- V_L của 4A10 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_H của 4A10 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_L của 19E8 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_H của 19E8 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_L của 11C9 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_H của 11C9 hoặc mảnh trưởng thành của nó;
- V_L của 22D2 hoặc mảnh trưởng thành của nó; và/hoặc
- V_H của 22D2 hoặc mảnh trưởng thành của nó; trong đó miền V_L hoặc V_H của 4A10, 19E8, 11C9 và 22D2 là miền V_L hoặc V_H của 4A10, 19E8, 11C9 và 22D2 của chuột hoặc được nhân hóa được nêu trong bản mô tả, và trong đó, tùy ý, V_L và/hoặc V_H là biến thể của V_L hoặc V_H được nêu trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc nucleotit 58-408 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc nucleotit 61-396 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO:11 hoặc nucleotit 58-414 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 16 hoặc nucleotit 61-384 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 21 hoặc nucleotit 58-426 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 26 hoặc nucleotit 61-384 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 31 hoặc nucleotit 61-447 của nó; hoặc biến thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 36 hoặc nucleotit 61-547 của nó; hoặc biến thể của nó.

Biến thể polynucleotit được nêu trong bản mô tả bao gồm các biến thể lai, ở điều kiện nghiêm ngặt thấp, trung bình hoặc cao, với các polynucleotit được nêu trong bản mô tả hoặc với polynucleotit mã hóa polypeptit được nêu trong bản mô tả, và mã hóa chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó mà vẫn giữ được khả năng liên kết đặc hiệu với LAG3 (của người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta*). Phân tử polynucleotit thứ nhất "lai được" với phân tử polynucleotit thứ hai khi dạng sợi đơn của phân tử polynucleotit thứ nhất có thể bắt cặp với phân tử polynucleotit thứ hai ở điều kiện nhiệt độ và nồng độ ion trong dung dịch thích hợp (xem Sambrook, *et al.*, *supra*). Các điều kiện nhiệt độ và nồng độ ion tạo nên "tính nghiêm ngặt" của quá trình lai. Các điều kiện lai ở độ nghiêm ngặt thấp điển hình bao gồm 55°C, 5X SSC, 0,1% SDS và không có formamit; hoặc 30% formamit, 5X SSC, 0,5% SDS ở 42°C. Các điều kiện lai ở độ nghiêm ngặt trung bình điển hình là 40% formamit, với 5X hoặc 6X SSC và 0,1% SDS ở 42°C. Các điều kiện lai ở độ nghiêm ngặt cao điển hình là 50% formamit, 5X hoặc 6X SSC ở 42°C hoặc, tùy ý, ở nhiệt độ cao hơn (ví dụ, 57°C, 59°C, 60°C, 62°C, 63°C, 65°C hoặc 68°C). Nhìn chung, SSC là NaCl 0,15M và Na-xitrat 0,015M. Quá trình lai đòi hỏi hai polynucleotit chứa trình tự bổ trợ, mặc dù, tùy vào độ nghiêm ngặt của phép lai, việc ghép cặp sai giữa các bazơ vẫn có thể xảy ra. Độ nghiêm ngặt thích hợp để lai các polynucleotit phụ thuộc vào độ dài của các polynucleotit và mức độ bổ trợ, các biến đổi đã biết trong lĩnh vực. Mức độ tương đồng hoặc đồng nhất giữa hai trình tự nucleotit càng lớn, độ nghiêm ngặt tại đó có thể thực hiện việc lai các axit nucleic càng cao. Đối với các phép lai có độ dài hơn 100 nucleotit, các phương trình tính toán nhiệt độ nóng chảy được rút ra (xem Sambrook, *et al.*, supra, 9.50-9.51). Đối với việc lai giữa các polynucleotit ngắn hơn, ví dụ, các oligonucleotit, vị trí của các ghép cặp sai sẽ trở nên quan trọng hơn, và độ dài của

oligonucleotit sẽ quyết định tính đặc hiệu của nó (xem Sambrook, *et al.*, *supra*, 11.7-11.8).

Theo phương án khác của sáng chế, polynucleotit, ví dụ ADN, mã hóa chuỗi polypeptit globulin miễn dịch của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được nêu trong bản mô tả tạo thành một phần của sáng chế. Theo một phương án, polynucleotit mã hóa ít nhất một miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của polypeptit globulin miễn dịch trưởng thành và ít nhất một miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của polypeptit globulin miễn dịch trưởng thành, trong đó miền V_L chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 có trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 8-10, 18-20 28-30 và 38-40, và miền V_H chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 có trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 3-5, 13-15, 23-25 và 33-35. Theo một phương án, axit nucleic mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ trưởng thành của 4A10, 11C9, 19E8 hoặc 22D2 và/hoặc trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng trưởng thành của 4A10, 11C9, 19E8 hoặc 22D2. Theo một số phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng trên phân tử polynucleotit đơn, và, theo phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được mã hóa trên phân tử polynucleotit riêng rẽ, ví dụ, trong tế bào chủ riêng rẽ hoặc tế bào chủ thông thường. Theo phương án khác, các polynucleotit còn mã hóa cả trình tự tín hiệu.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 được nêu trong SEQ ID NO: 7. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 được nêu trong SEQ ID NO: 17. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 được nêu trong SEQ ID NO: 27. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 được nêu trong SEQ ID NO: 37 hoặc 126. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 được nêu trong SEQ ID NO: 2. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 được nêu trong SEQ ID NO: 12. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 được nêu trong SEQ ID NO: 22. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của globulin miễn dịch trưởng thành chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 được nêu trong SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 hoặc 122. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của globulin miễn dịch được nêu trong SEQ ID NO: 7, 17, 27 và/hoặc 37. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án của sáng chế, polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) của globulin miễn dịch được nêu trong SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 và/hoặc 122. Biến thể của các polynucleotit này cũng là một phần của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vectơ, ví dụ, vectơ biểu hiện, như plasmit, chứa polynucleotit theo sáng chế (trình tự được nêu trong bản mô tả và biến thể của nó, ví dụ, SEQ ID NO: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 và/hoặc 121), trong đó

polynucleotit được liên kết hoạt động với trình tự điều khiển được nhận diện bởi tế bào chủ khi tế bào chủ được chuyển nhiễm bằng vectơ. Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ chứa polynucleotit (ví dụ, được kết hợp vào bộ gen, ví dụ, nhiễm sắc thể của tế bào chủ) hoặc vectơ theo sáng chế và phương pháp tạo ra kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc polypeptit được nêu trong bản mô tả bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ mang vectơ biểu hiện hoặc polynucleotit mã hóa chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong môi trường nuôi cấy, và phân lập kháng nguyên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó từ tế bào chủ hoặc môi trường nuôi cấy.

Ái lực liên kết

Bằng cách ví dụ, và không làm giới hạn, kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó được nêu trong bản mô tả liên kết LAG3 của người và/hoặc khỉ cynomolgous, ví dụ, *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta*, ví dụ, với giá trị K_D là ít nhất khoảng 100 nM ($1x10^{-7}$ M); ít nhất khoảng 10nM; hoặc ít nhất khoảng 1nM. Theo phương án khác, các kháng thể có giá trị K_D là ít nhất khoảng 200 pM ($2x10^{-10}$ M), 100 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM, 5pM hoặc thậm chí là 2 pM. Ví dụ, K_D bằng khoảng 2,77 X 10^{-12} M, 1,47 X 10^{-11} M, 1,47 X 10^{-09} M, hoặc 9,03 X 10^{-11} M; hoặc ái lực cao hơn. Theo một phương án của sáng chế, K_D là như được xác định trong thử nghiệm KinExA hoặc thử nghiệm loại trừ động năng tương tự. Xem, *ví dụ*, Darling *et al*. Assay and Drug Dev. Tech. 2(6): 647-657 (2004).

Phương pháp tạo kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó

Các tế bào lai tạo ra kháng thể kháng LAG3 đơn dòng bố mẹ (ví dụ, chuột nhắt) hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được bàn luận trong bản mô tả này có thể được tạo ra bằng phương pháp thường là đã biết trong lĩnh vực. Các thể lai sau khi phân lập này là một phần của sáng chế. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kỹ thuật lai được phát triển ban đầu bởi Kohler, *et al*., (1975) (Nature 256:495-497), cũng như kỹ thuật lai trioma (Hering, *et al*., (1988) Biomed. Biochim. Acta. 47:211-216 và Hagiwara, *et al*., (1993) Hum. Antibod. Hybridomas 4:15), kỹ thuật lai tế bào B của người (Kozbor, *et al*., (1983) Immunology Today 4:72 và Cote, *et al*., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 80:2026-2030), kỹ thuật lai EBV (Cole, *et al*., in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96,

1985), và sự dung hợp bằng điện dựa trên điện trường sử dụng máy xung điện dung hợp tế bào buồng lớn Cyto Pulse (Cyto Pulse Sciences, Inc., Glen Burnie, MD). Tốt hơn là, các tế bào lách của chuột được phân lập và dung hợp với PEG hoặc bằng cách dung hợp bằng điện với dòng tế bào u tủy của chuột dựa trên các quy trình chuẩn. Các thể lai thu được sau đó có thể được sàng lọc để tạo ra các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên. Ví dụ, huyền phù tế bào đơn lẻ của tế bào lympho lá lách từ các con chuột được gây miễn dịch có thể được dung hợp với một phần sáu số lượng các tế bào u tủy của chuột không tiết P3X63- Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) với 50% PEG. Tế bào có thể được cấy lên đĩa ở mật độ khoảng 2 x 10^5 tế bào/mL trong đĩa vi chuẩn độ đáy phẳng, sau đó ủ hai tuần trong môi trường chọn lọc chứa 20% huyết thanh dòng thai, 18% môi trường điều hòa "653", origen 5% (IGEN), L-glutamin 4mM, L-glutamin 1mM, natri pyruvat 1mM, HEPES 5mM, 2-mercaptoetanol 0,055mM, penixilin 50 đơn vị/ml, streptomyxin 50 mg/ml, gentamyxin 50 mg/ml và 1X HAT (Sigma; HAT được bổ sung 24 giờ sau khi dung hợp). Sau hai tuần, tế bào có thể được nuôi cấy trong môi trường trong đó HAT được thay bằng HT. Sau đó, các giếng riêng rẽ có thể được sàng lọc bằng phương pháp ELISA đối với các kháng thể IgG đơn dòng kháng LAG3. Khi xảy ra sự phát triển thể lai mở rộng, môi trường có thể được quan sát thường là sau 10-14 ngày. Các thể lai tiết kháng thể có thể được cấy lại lên đĩa, sàng lọc lại, và nếu vẫn dương tính với IgG của người, kháng thể đơn dòng kháng LAG3, có thể được tái tạo dòng ít nhất hai lần bằng cách pha loãng giới hạn. Các dòng tái tạo ổn định sau đó có thể được nuôi cấy *in vitro* để tạo ra lượng nhỏ kháng thể trong môi trường nuôi cấy mô để xác định đặc điểm.

Do đó, sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, bao gồm việc nuôi cấy tế bào lai biểu hiện kháng thể hoặc mảnh kháng thể ở điều kiện thích hợp cho việc biểu hiện này và, tùy ý, phân lập kháng thể hoặc mảnh kháng thể từ thể lai này.

Kháng thể kháng LAG3 được nêu trong bản mô tả cũng có thể được tạo ra theo cách tái tổ hợp (ví dụ, trong hệ biểu hiện *E. coli*/T7). Theo phương án này, các axit nucleic mã hóa phân tử globulin miễn dịch kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế (ví dụ, V_H hoặc V_L; ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số SEQ ID NO: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 và/hoặc 121) có thể được cài vào plasmit gốc pET và được

biểu hiện trong hệ *E. coli*/T7. Ví dụ, sáng chế bao gồm phương pháp biểu hiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc chuỗi globulin miễn dịch của nó trong tế bào chủ (ví dụ, tế bào chủ là vi khuẩn như *E.coli* như BL21 hoặc BL21DE3) bao gồm bước biểu hiện T7 ARN polymeraza trong tế bào cũng chứa polynucleotit mã hóa chuỗi globulin miễn dịch được liên kết hoạt động với gen khởi đầu T7. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, tế bào chủ là vi khuẩn, như *E. coli*, bao gồm polynucleotit mã hóa gen T7 ARN polymeraza được liên kết hoạt động với gen khởi đầu *lac* và sự biểu hiện của polymeraza và chuỗi này được gây ra bằng cách ủ tế bào chủ với IPTG (isopropyl-beta-D-thiogalactopyranosit).

Có một vài phương pháp nhờ đó tạo ra các kháng thể tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực. Một ví dụ về phương pháp sản xuất tái tổ hợp các kháng thể được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,816,567.

Việc biến nạp có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa các polynucleotit vào tế bào chủ. Phương pháp đưa polynucleotit khác loại vào tế bào động vật có vú là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm các phương pháp chuyển nhiễm thông qua dextran, kết tủa canxi phosphat, chuyển nhiễm thông qua polybren, dung hợp thể nguyên sinh, xung điện, bao nang (các) polynucleotit trong liposom, tiêm bằng sung bắn gen (biolistic) và vi tiêm trực tiếp ADN vào nhân. Ngoài ra, phân tử axit nucleic có thể được đưa vào tế bào của động vật có vú bằng vectơ virut. Phương pháp biến nạp tế bào là đã biết trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, các patent Mỹ số 4,399,216; 4,912,040; 4,740,461 và 4,959,455.

Do đó, sáng chế bao gồm phương pháp tái tổ hợp để tạo ra kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, hoặc chuỗi globulin miễn dịch của nó, gồm bước (i) đưa polynucleotit (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số SEQ ID NO: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 và/hoặc 121) mã hóa một hoặc nhiều chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh kháng thể (ví dụ, chuỗi nặng globulin miễn dịch của 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9 và/hoặc chuỗi nhẹ globulin miễn dịch của 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) vào, ví dụ, trong đó polynucleotit ở trong vectơ và/hoặc được liên kết hoạt động với gen khởi đầu; (ii) nuôi cấy tế bào chủ (ví dụ, CHO hoặc *Pichia* hoặc

Pichia pastoris) ở điều kiện thích hợp để biểu hiện polynucleotit và, (iii) tùy ý, phân lập kháng thể hoặc mảnh kháng thể hoặc chuỗi từ tế bào chủ và/hoặc môi trường trong đó tế bào chủ sinh trưởng. Khi tạo ra kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa nhiều hơn một chuỗi globulin miễn dịch, ví dụ, kháng thể chứa hai chuỗi nặng của globulin miễn dịch và hai chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch, việc cùng biểu hiện chuỗi trong tế bào chủ đơn lẻ dẫn đến sự kết hợp của chuỗi, ví dụ, vào tế bào hoặc lên bề mặt tế bào hoặc ở bên ngoài tế bào nếu chuỗi này được tiết ra, để tạo thành phân tử kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên. Các phương pháp này bao gồm các phương pháp trong đó chỉ chuỗi nặng của globulin miễn dịch hoặc chỉ chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch (ví dụ, bất kỳ trong số các phần được bàn luận trong bản mô tả này bao gồm các mảnh trưởng thành và/hoặc miền biến đổi của chúng) được biểu hiện. Các chuỗi này là hữu ích, ví dụ, để dùng làm chất trung gian trong việc biểu hiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa chuỗi này. Ví dụ, sáng chế còn bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa chuỗi nặng của globulin miễn dịch (hoặc miền biến đổi của nó hoặc chứa CDR của nó) được mã hóa bởi polynucleotit chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 115 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó) và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch (hoặc miền biến đổi của nó hoặc chứa CDR của nó) được mã hóa bởi trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 125 (hoặc mã hóa miền biến đổi của nó) là sản phẩm của phương pháp sản xuất này, và tùy ý, phương pháp tinh sạch được nêu trong bản mô tả.

Các kháng thể kháng LAG3 cũng có thể được tổng hợp bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trong patent Mỹ số 6,331,415.

Tế bào chủ có nhân điển hình và không có nhân điển hình, bao gồm tế bào động vật có vú làm vật chủ để biểu hiện kháng thể kháng LAG3 hoặc các đoạn hoặc chuỗi globulin miễn dịch được nêu trong bản mô tả là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm nhiều dòng tế bào tế bào bất tử có sẵn tại Trung tâm lưu giữ giống chuẩn Hoa Kỳ (American Type Culture Collection-ATCC). Các tế bào này bao gồm, *không kể những cái khác*, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), NSO, tế bào SP2, tế bào HeLa, tế bào thận chuột túi má con (BHK), tế bào thận khỉ (COS), tế bào ung thư biểu mô tế bào gan của người (ví dụ, Hep G2), tế bào A549, tế bào 3T3, tế bào HEK-293 và nhiều dòng tế bào khác. Tế bào chủ của động vật có vú bao gồm tế bào của người,

chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ, lợn, dê, bò, ngựa và chuột túi má. Dòng tế bào đặc biệt ưu tiên được chọn dựa vào việc xác định dòng tế bào nào có mức biểu hiện cao. Các dòng tế bào khác có thể được sử dụng là dòng tế bào côn trùng (ví dụ, *Spodoptera frugiperda* hoặc *Trichoplusia ni*), tế bào của động vật lưỡng cư, tế bào vi khuẩn, tế bào thực vật và tế bào nấm. Tế bào nấm bao gồm tế bào nấm men và nấm sợi bao gồm, ví dụ, *Pichia pastoris, Pichia finlandica, Pichia trehalophila, Pichia koclamae, Pichia membranaefaciens, Pichia minuta* (*Ogataea minuta, Pichia lindneri*), *Pichia opuntiae, Pichia thermotolerans, Pichia salictaria, Pichia guercuum, Pichia pijperi, Pichia stiptis, Pichia methanolica, Pichia* sp., *Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha, Kluyveromyces sp., Kluyveromyces lactis, Candida albicans, Aspergillus nidulans, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Trichoderma reesei, Chrysosporium lucknowense, Fusarium* sp., *Fusarium gramineum, Fusarium venenatum, Physcomitrella patens* và *Neurospora crassa. Pichia sp., Saccharomyces sp. bất kỳ, Hansenula polymorpha, Kluyveromyces sp. bất kỳ, Candida albicans, Aspergillus sp. bất kỳ, Trichoderma reesei, Chrysosporium lucknowense, Fusarium sp. bất kỳ, Yarrowia lipolytica và Neurospora crassa.*

Ngoài ra, có thể tăng cường mức biểu hiện kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó và chuỗi globulin miễn dịch theo sáng chế (hoặc các gốc khác từ đó) từ các dòng tế bào sản xuất bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật đã biết. Ví dụ, hệ biểu hiện gen glutamin synthetaza (hệ GS) là phương pháp phổ biến để tăng cường mức độ biểu hiện ở các điều kiện nhất định. Hệ GS được nêu ra toàn bộ hoặc một phần trong patent châu Âu số 0 216 846, 0 256 055, và 0 323 997 và đơn sáng chế châu Âu số 89303964.4. Do đó, theo một phương án của sáng chế, tế bào chủ động vật có vú (ví dụ, CHO) thiếu gen glutamin synthetaza và được cho sinh trưởng trong điều kiện vắng mặt glutamin trong môi trường trong đó, tuy nhiên, polynucleotit mã hóa chuỗi globulin miễn dịch bao gồm gen glutamin synthetaza bổ sung cho sự thiếu gen này ở tế bào chủ.

Sáng chế bao gồm phương pháp tinh chế kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế bao gồm bước đưa mẫu (ví dụ, môi trường nuôi cấy, sản phẩm phân giải tế bào hoặc phần sản phẩm phân giải tế bào, ví dụ, phần tan của sản phẩm phân giải) chứa kháng thể hoặc mảnh kháng thể vào môi trường tinh

chế (ví dụ, môi trường trao đổi cation, môi trường trao đổi anion, môi trường trao đổi kỵ nước, môi trường tinh chế ái lực (ví dụ, protein-A, protein-G, protein-A/G, protein-L)) và hoặc gom kháng thể hoặc mảnh kháng thể đã tinh chế từ phần chảy qua của mẫu không liên kết với môi trường; hoặc, loại bỏ phần chảy qua này và rửa giải kháng thể hoặc mảnh kháng thể đã liên kết ra khỏi môi trường và gom dịch rửa giải. Theo một phương án của sáng chế, môi trường là cột mà mẫu được đưa vào đó. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp tinh chế được thực hiện theo sự biểu hiện tái tổ hợp của kháng thể hoặc mảnh kháng thể trong tế bào chủ, ví dụ, trong đó tế bào chủ được phân giải trước và, tùy ý, sản phẩm phân giải được tinh sạch chất không tan trước khi tinh chế lên môi trường; hoặc trong đó kháng thể hoặc mảnh được tiết vào môi trường nuôi cấy bởi tế bào chủ và môi trường hoặc phần của nó được sử dụng cho môi trường tinh chế.

Nhìn chung, các glycoprotein được tạo ra trong dòng tế bào hoặc động vật chuyển gen cụ thể sẽ có kiểu glycosyl hóa đặc trưng của các glycoprotein được tạo ra trong dòng tế bào hoặc động vật chuyển gen. Do đó, kiểu glycosyl hóa cụ thể của kháng thể sẽ phụ thuộc vào dòng tế bào hoặc động vật chuyển gen được sử dụng để sản xuất kháng thể. Tuy nhiên, tất cả các kháng thể được mã hóa bởi phân tử axit nucleic được nêu trong bản mô tả, hoặc chứa trình tự axit amin được nêu trong bản mô tả, bao gồm cả sáng chế, phụ thuộc vào kiểu glycosyl hóa mà các kháng thể có thể có. Tương tự, theo phương án cụ thể, các kháng thể có kiểu glycosyl hóa chỉ chứa các *N*-glycan không fucosyl hóa có thể có lợi, bởi vì các kháng thể này được thấy là thường có hiệu quả tốt hơn các dạng tương đương được fucosyl hóa của chúng cả *in vitro* và *in vivo* (Xem, ví dụ, Shinkawa *et al.*, J. Biol. Chem. 278: 3466-3473 (2003); các patent Mỹ số 6,946,292 và 7,214,775). Các kháng thể có các *N*-glycan không fucosyl hóa này không có khả năng gây miễn dịch do cấu trúc hydrat cacbon của chúng là thành phần thông thường của quần thể tồn tại trong IgG huyết thanh của người.

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) chứa các glycan liên kết N mà thường được thêm vào globulin miễn dịch tạo ra trong tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (glycan liên kết N của CHO) hoặc thêm vào tế bào nấm men đã xử lý (glycan liên kết N của nấm men đã

thao tác di truyền), như, ví dụ, *Pichia pastoris*. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều trong số "glycan liên kết N của nấm men đã thao tác di truyền" hoặc "glycan liên kết N của CHO" được đưa ra trên Fig. 6 (ví dụ, G0 và/hoặc G0-F và/hoặc G1 và/hoặc G1-F và/hoặc và/hoặc G2-F và/hoặc Man5). Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa glycan liên kết N của nấm men đã thao tác di truyền, nghĩa là, G0 và/hoặc G1 và/hoặc G2, tùy ý, còn chứa Man5. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa glycan liên kết N của CHO, nghĩa là, G0-F, G1-F và G2-F, tùy ý, còn chứa G0 và/hoặc G1 và/hoặc G2 và/hoặc Man5. Theo một phương án của sáng chế, khoảng 80% đến khoảng 95% (ví dụ, khoảng 80-90%, khoảng 85%, khoảng 90% hoặc khoảng 95%) trong số tất cả các glycan liên kết N trên kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên globulin miễn dịch chuỗi là glycan liên kết N của nấm men đã thao tác di truyền hoặc glycan liên kết N của CHO. Xem Nett *et al.* Nấm men. 28(3): 237-252 (2011); Hamilton *et al.* Science. 313(5792): 1441-1443 (2006); Hamilton *et al.* Curr Opin Biotechnol. 18(5): 387-392 (2007). Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, tế bào nấm men đã thao tác di truyền là GFI5.0 hoặc YGLY8316 hoặc các chủng nêu trong patent Mỹ số 7,795,002 hoặc Zha *et al.* Methods Mol Biol. 988:31-43 (2013). Xem thêm công bố đơn quốc tế số WO2013/066765.

Sáng chế bao gồm kháng thể đa dòng kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó, ví dụ, chế phẩm chứa nhiều kháng thể kháng LAG3 và các đoạn, bao gồm một hoặc nhiều trong số các kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9), và phương pháp sử dụng chúng. Kháng thể đa dòng là kháng thể được tạo ra trong số hoặc trong điều kiện có mặt một hoặc nhiều kháng thể khác, các kháng thể không giống nhau. Nhìn chung, kháng thể đa dòng được tạo ra từ tập hợp các tế bào lympho B khác nhau, ví dụ, tế bào lympho B của động vật đã được xử lý với chất sinh miễn dịch quan tâm, tạo ra quần thể các kháng thể khác nhau nhưng tất cả đều được dẫn hướng đến chất sinh miễn dịch. Thông thường, kháng thể đa dòng thu được trực tiếp từ động vật đã được gây miễn dịch, ví dụ, lá lách, huyết thanh hoặc dịch cổ trướng.

Sáng chế bao gồm kháng thể "đối kháng" kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó và phương pháp sử dụng chúng, ví dụ, kháng thể đối kháng kháng

LAG3 được nhân hóa và các đoạn. Kháng thể đối kháng kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chống lại hoạt tính của LAG3 (ví dụ, LAG3 của người) ví dụ bằng cách ức chế LAG3 liên kết với phân tử MHC lớp II; cạnh tranh liên kết LAG3 với phân tử MHC lớp II; hoặc khi tế bào hoặc đối tượng được cho tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh kháng thể, kiểu hình sinh học đi kèm với cơ chế đối kháng LAG3, như kích thích sự sản sinh IL-2 bởi tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, được tạo ra.

Sáng chế bao gồm kháng thể đặc hiệu kép và hai chức năng và mảnh liên kết kháng nguyên có tính đặc hiệu liên kết đối với LAG3 và kháng nguyên khác như, ví dụ, PD-1 hoặc PD-L1, và phương pháp sử dụng chúng. Theo một phương án của sáng chế, chuỗi kháng PD1 chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41 và 42 hoặc được nêu trong SEQ ID NO: 43 và 44. Kháng thể đặc hiệu kép và hai chức năng là kháng thể lai nhân tạo có hai cặp chuỗi nặng/chuỗi nhẹ khác nhau và hai vị trí liên kết khác nhau. Kháng thể hai đặc hiệu có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp bao gồm dung hợp các thể lai hoặc liên kết các đoạn Fab'. Xem, ví dụ, Songsivilai, *et al.*, (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321, Kostelny, *et al.*, (1992) J Immunol. 148:1547- 1553. Ngoài ra, kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra dưới dạng "kháng thể đôi" (kháng thể thể hai – diabody) (Holliger, *et al.*, (1993) PNAS USA 90:6444-6448) hoặc dưới dạng "Janusin" (Traunecker, *et al.*, (1991) EMBO J. 10:3655-3659 và Traunecker, *et al.*, (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52).

Sáng chế còn bao gồm mảnh liên kết kháng nguyên kháng LAG3 của kháng thể kháng LAG3 được nêu trong bản mô tả. Các mảnh kháng thể bao gồm các đoạn $F(ab)_2$, có thể được tạo ra bằng phân cắt IgG bởi enzym, ví dụ, pepsin. Các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, khử $F(ab)_2$ bằng dithiothreitol hoặc mercaptoetylamin. Mảnh kháng thể Fab là chuỗi V_L-C_L gắn vào chuỗi V_H-C_{H1} bởi cầu đisulfua. Mảnh kháng thể $F(ab)_2$ là hai đoạn Fab mà hai đoạn Fab này cũng được gắn bởi hai cầu đisulfua. Phần Fab của phân tử $F(ab)_2$ bao gồm một phần của vùng F_c nằm giữa mà cầu đisulfua được định vị. Mảnh kháng thể F_V là vùng V_L hoặc V_H.

Globulin miễn dịch có thể được phân vào các lớp khác nhau tùy vào trình tự axit amin của miền hằng định của chuỗi nặng của chúng. Có ít nhất năm lớp globulin miễn dịch chính: IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, và một vài trong số các lớp này có thể được chia tiếp thành các phân lớp (isotyp), *ví dụ* IgG-1, IgG-2, IgG-3 và IgG-4; IgA-1 và

IgA-2. Sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của lớp hoặc phân lớp bất kỳ của các kháng thể.

Theo một phương án, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa vùng hằng định chuỗi nặng, *ví dụ* vùng hằng định của người, như vùng hằng định chuỗi nặng của người γ1, γ2, γ3, hoặc γ4 hoặc biến thể của nó. Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ, *ví dụ* vùng hằng định chuỗi nhẹ của người, như vùng chuỗi nhẹ của người lambda hoặc kappa hoặc biến thể của nó. Ví dụ, và không giới hạn, vùng hằng định chuỗi nặng của người có thể là γ4 và vùng hằng định chuỗi nhẹ của người có thể là kappa. Theo phương án thay thế, vùng Fc của kháng thể là γ4 với đột biến Ser228Pro (Schuurman, J *et. al.*, *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001).

Theo một số phương án, miền hằng định khác nhau có thể được gắn với vùng V_L và V_H được nhân hóa thu được từ các CDR được nêu trong bản mô tả. Ví dụ, nếu việc sử dụng có ý định cụ thể của kháng thể (hoặc mảnh kháng thể) theo sáng chế là để đòi hỏi các chức năng tác động thay đổi, miền hằng định chuỗi nặng khác ngoài IgG1 của người có thể được sử dụng, hoặc IgG1/IgG4 lai có thể được sử dụng.

Mặc dù các kháng thể IgG1 của người có chu kỳ bán rã dài và tạo ra các chức năng tác động, như sự hoạt hóa bổ thể và tính gây độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng thể, các hoạt tính này có thể là không mong muốn với tất cả các ứng dụng kháng thể. Trong các trường hợp như vậy, miền hằng định IgG4 của người, ví dụ, có thể được sử dụng. Sáng chế bao gồm kháng thể kháng LAG3 và mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa miền hằng định IgG4, ví dụ, kháng thể đối kháng kháng LAG3 được nhân hóa và các đoạn, và phương pháp sử dụng chúng. Theo một phương án, miền hằng định IgG4 có thể khác với miền hằng định IgG4 của người tự nhiên (số hiệu lưu giữ Swiss-Prot P01861.1) ở vị trí tương ứng với vị trí 228 trong hệ thống EU và vị trí 241 trong hệ thống KABAT, trong đó Ser108 tự nhiên được thay bằng Pro, để ngăn liên kết đisulfua liên chuỗi tiềm ẩn giữa Cys106 và Cys109 (tương ứng với vị trí Cys 226 và Cys 229 trong hệ thống EU và vị trí Cys 239 và Cys 242 trong hệ thống KABAT) có thể can thiệp vào sự tạo thành liên kết đisulfua trong chuỗi thích hợp. Xem Angal *et al.* (1993) *Mol. Imunol.* 30:105. Trong các ví dụ khác, miền hằng định IgG1 cải biến mà

được cải biến để làm tăng chu kỳ bán rã hoặc giảm chức năng tác động có thể được sử dụng.

Thiết kế (thao tác di truyền) kháng thể

Theo các phương án khác, trong đó kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó là các kháng thể được thiết kế để chứa các biến đổi ở các gốc của khung trong các miền biến đổi của kháng thể đơn dòng bố mẹ (ví dụ, chuột), *ví dụ* để cải thiện các đặc tính của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Thông thường, các biến đổi này ở khung được tạo ra để làm giảm tính miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Điều này thường được thực hiện bằng cách thay thế các gốc không CDR ở các miền biến đổi (*nghĩa là* các gốc ở khung) ở kháng thể hoặc mảnh kháng thể bố mẹ (*ví dụ* động vật gặm nhấm) bằng các gốc tương đồng từ danh mục miễn dịch của loài trong đó kháng thể được sử dụng, *ví dụ* các gốc ở người trong trường hợp liệu pháp ở người. Kháng thể hoặc mảnh kháng thể này chỉ kháng thể hoặc mảnh kháng thể "được nhân hóa". Trong một số trường hợp, việc tăng ái lực, hoặc thay đổi tính đặc hiệu của kháng thể được thiết kế (*ví dụ* được nhân hóa) là được mong muốn. Một phương pháp là "đột biến ngược" một hoặc nhiều gốc của khung thành trình tự dòng mầm tương ứng. Cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh kháng thể đã được đột biến soma có thể chứa các gốc ở khung mà khác với trình tự dòng mầm mà là nguồn gốc của kháng thể. Các gốc này có thể được nhận diện bằng cách so sánh trình tự khung của kháng thể hoặc mảnh kháng thể với trình tự dòng mầm mà là nguồn gốc của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Phương pháp khác là khôi phục gốc của bố mẹ ban đầu (ví dụ, động vật gặm nhấm) ở một hoặc nhiều vị trí của kháng thể được thiết kế (ví dụ được nhân hóa), *ví dụ* để khôi phục ái lực gắn kết mà có thể bị mất trong quá trình thay thế các gốc ở khung. (Xem, ví dụ, patent Mỹ số 5693762, patent Mỹ số 5585089 và patent Mỹ số 5530101.)

Ví dụ, Bảng 2, dưới đây, thể hiện các vùng mà vị trí axit amin vùng khung (sử dụng hệ thống đánh số Kabat) khác với dòng mầm và làm thế nào vị trí này có thể được đột biến ngược thành dòng mầm bằng cách thế được thể hiện:

Bảng 2. Các đột biến ngược được lấy làm ví dụ		
Vị trí	Vị trí Axit amin Khung (Đánh số Kabat)	Đột biến ngược--ví dụ

AbA V_H	25	H25S
AbAV_H	68	S68T
AbA V_H	82a	T82aT

Biến đổi ở khung khác bao gồm đột biến một hoặc nhiều gốc trong vùng khung, hoặc thậm chí trong một hoặc nhiều vùng CDR, để loại bỏ epitop của tế bào T từ đó làm giảm tính miễn dịch tiềm năng của kháng thể. Phương pháp này cũng chỉ "sự giảm miễn dịch" và được mô tả chi tiết hơn trong patent Mỹ số 7125689.

Theo các phương án cụ thể, việc thay đổi các axit amin nhất định chứa chuỗi bên tiếp xúc thành gốc axit amin khác được mong muốn để đem lại tính ổn định hóa học cao hơn của kháng thể cuối cùng, như sau đây. Các thay đổi này ở vùng gắn kết kháng nguyên có thể làm thay đổi sự gắn kết với kháng nguyên. Khử amit hóa asparagin có thể xảy ra trên trình tự N-G hoặc D-G và dẫn đến việc tạo ra gốc axit isoaspartic mà làm xoắn chuỗi polypeptit và làm giảm độ ổn định của nó (hiệu ứng axit isoaspartic). Theo các phương án nhất định, các kháng thể theo sáng chế không chứa vị trí đồng phân của asparagin.

Ví dụ, gốc asparagin (Asn) có thể được thay đổi thành Gln hoặc Ala để làm giảm khả năng tạo thành isoaspartat ở trình tự Asn-Gly bất kỳ, cụ thể là ở CDR. Vấn đề tương tự có thể xảy ra ở trình tự Asp-Gly. Reissner và Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281. Sự tạo thành isoaspartat có thể làm suy yếu hoặc loại bỏ hoàn toàn gắn kết của kháng thể với kháng nguyên đích của nó. Xem, Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 ở 734. Theo một phương án, asparagin được thay đổi thành glutamin (Gln). Việc thay đổi axit amin liền kề với gốc asparagin (Asn) hoặc glutamin (Gln) có thể cũng là mong muốn để làm giảm khả năng khử amit hóa, xảy ra với tỷ lệ cao hơn khi các axit amin nhỏ xuất hiện liền kề với asparagin hoặc glutamin. *Xem*, Bischoff & Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261. Ngoài ra, các gốc metionin bất kỳ (thông thường Met tiếp xúc dung môi) trong CDR có thể được thay đổi thành Lys, Leu, Ala, hoặc Phe hoặc các axit amin khác để làm giảm khả năng metionin lưu huỳnh sẽ oxy hóa, có thể làm giảm ái lực gắn kết kháng nguyên và cũng góp phần vào tính không đồng nhất phân tử trong sự tạo thành kháng thể cuối cùng. *Id.* Theo một phương

án của sáng chế, metionin được thay đổi thành alanin (Ala). Hơn nữa, để ngăn cản hoặc tối thiểu khả năng gắn kết peptit có thể được cắt ra Asn-Pro, việc thay đổi liên hợp Asn-Pro bất kỳ phát hiện thấy trong CDR thành Gln-Pro, Ala-Pro, hoặc Asn-Ala có thể là mong muốn. Các kháng thể với các thay thế này sau đó được sàng lọc để đảm bảo rằng các thay thế này không làm giảm ái lực hoặc tính đặc hiệu của kháng thể cho LAG3, hoặc hoạt tính sinh học mong muốn khác đến mức độ không chấp nhận được.

Bảng 3. Các biến thể CDR ổn định được lấy làm ví dụ

Gốc CDR	Trình tự biến thể ổn định
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly, hoặc Asn-Ala (Q-G), (A-G), hoặc (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly hoặc Asp-Ala (E-G), (A-G), hoặc (D-A)
Met (thông thường được tiếp xúc với dung môi hòa tan) (M)	Lys, Leu, Ala, hoặc Phe (K), (L), (A), hoặc (F)
Asn (N)	Gln hoặc Ala (Q) hoặc (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro, hoặc Asn-Ala (Q-P), (A-P), hoặc (N-A)

Chuỗi globulin miễn dịch được nêu phía trên 4A10, 19E8, 11C9 và 22D2 chứa các gốc được nhấn mạnh hai lần. Phạm vi của sáng chế bao gồm các kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên, polypeptit và polynucleotit như được bàn luận ở đây trong đó một hoặc nhiều gốc bất kỳ này đột biến thành gốc khác bất kỳ bao gồm, ví dụ, các gốc trong trình tự biến thể ổn định nêu phía trên trong Bảng 3.

Kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên ở chuột có thể được nhân hóa bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực (xem *ví dụ*, các phương pháp tạo kháng thể giống như của người nêu trong WO2005/047326 hoặc US7846443). Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 và mảnh kháng thể ở chuột được nhân hóa bằng phương pháp trong đó tạo mô hình phân tử được hỗ trợ bởi máy tính được sử dụng để phát hiện vòng CDR ở các chuỗi globulin miễn dịch không

phải của người. Phát hiện này được thực hiện dựa trên cấu trúc không gian ba chiều của chuỗi globulin miễn dịch và vị trí của vòng trong chuỗi.

Các khung ở người (thu được từ Cơ sở dữ liệu IMGD), nơi mà các vòng không phải của người được đưa vào, được chọn dựa trên sự bắt cặp tốt nhất (bằng cách so sánh trình tự axit amin) với trình tự không phải của người cả trong các khung và trong các CDR. Đối với FR4 trong miền V_H, vùng VJ, đối với dòng mầm ở người, được so sánh với vùng VJ không phải của người tương ứng; và, đối với FR4 trong miền V_L, vùng J-kappa và J-Lambda, của trình tự dòng mầm của người, được so sánh với vùng J-Kappa và J-Lambda không phải của người tương ứng.

Hướng ba chiều thích hợp của các CDR, là quan trọng để duy trì gắn kết kháng nguyên, phụ thuộc, một phần, vào giao diện thích hợp giữa V_H và V_L. Do đó, mô hình phân tử được xây dựng và được sử dụng để phát hiện các gốc ở giao diện V_L - V_H cũng như để phát hiện các gốc có thể có khả năng thay đổi cấu hình của CDR và do đó sự gắn kết với kháng nguyên. Nếu cần, các đột biến trong chuỗi globulin miễn dịch có thể được đưa vào để thu được các đặc tính mong muốn, *ví dụ*, gắn kết kháng nguyên.

Bộ lọc khả năng phát triển thiết lập bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo mô hình phân tử. Bộ lọc khả năng phát triển sử dụng tiêu chuẩn để lọc các đặc tính ra khỏi chuỗi globulin miễn dịch cuối cùng để tránh các tác dụng không mong muốn. Mô hình phân tử được sử dụng thêm để phát hiện các axit amin tiếp xúc dung môi có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn như glycosyl hóa, khử amit hóa và oxy hóa. Các ảnh hưởng này lên kháng thể có thể dẫn đến các thay đổi trong cấu hình riêng của kháng thể và theo đó ảnh hưởng tới chúc năng. Vấn đề này có thể xuất hiện, ví dụ, trong quá trình mở rộng quy mô hoặc trong khoảng thời gian bị kéo dài khi được tiếp xúc với môi trường hóa/lý khắc nghiệt. Một lần nữa, nếu cần, các đột biến trong các chuỗi có thể được đưa vào để thu được các đặc tính mong muốn.

Bộ lọc khả năng phát triển thông thường được đưa vào sớm ở giai đoạn thiết kế các chuỗi được nhân hóa để loại bỏ/tối thiểu hóa các vấn đề tiềm tàng này. Hơn nữa, các kháng thể được nhân hóa được thiết kế tiêu chuẩn, như mức độ biểu hiện tốt và các điểm đẳng điện mong muốn.

Thiết kế (thao tác di truyền) kháng thể ở vùng Fc

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được thiết kế để chứa các biến đổi ở vùng Fc, thông thường để thay đổi một hoặc nhiều các đặc tính chức năng của kháng thể, như chu kỳ bán rã trong huyết thanh, cố định bổ thể, gắn kết thụ thể Fc, và/hoặc chức năng tác động (ví dụ, tính gây độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng nguyên). Hơn thế nữa, kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được biến đổi hóa học (ví dụ, một hoặc nhiều nhóm hóa chất có thể được gắn vào kháng thể) hoặc được biến đổi để thay đổi tính glycosyl hóa của nó, hơn nữa để thay đổi một hoặc nhiều đặc tính chức năng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Mỗi phương án trong các phương án này được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Việc đánh số các gốc trong vùng Fc là theo chỉ số EU của Kabat. Kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bất kỳ có các biến đổi (ví dụ, các biến đổi Fc) và/hoặc các thay đổi được bàn luận trong bản mô tả này là một phần của sáng chế.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) còn bao gồm các kháng thể và mảnh kháng thể có vùng Fc đã biến đổi (hoặc bị khóa) để tạo ra các chức năng tác động được thay đổi. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5624821; WO2003/086310; WO2005/120571; WO2006/0057702. Các biến đổi này có thể được sử dụng để tăng cường hoặc ức chế các phản ứng khác nhau của hệ miễn dịch, với các tác dụng có lợi có thể xảy ra trong chẩn đoán và liệu pháp. Các thay đổi ở vùng Fc bao gồm các thay đổi ở axit amin (thay thế, xóa bỏ và cài thêm vào), glycosyl hóa hoặc khử glycosyl hóa, và thêm nhiều Fc. Các thay đổi đối với Fc có thể cũng làm thay đổi chu kỳ bán rã của các kháng thể trong các kháng thể trị liệu, cho phép định liều ít thường xuyên hơn và do đó làm tăng sự thuận lợi và giảm sử dụng nguyên liệu. *Xem* Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 at 734-35.

Theo một phương án, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) là kháng thể hoặc mảnh kháng thể isotyp IgG4 chứa đột biến serin thành prolin ở vị trí tương ứng với vị trí 228 (S228P; chỉ số EU) trong vùng bản lề của vùng ổn định chuỗi nặng. Đột biến này được báo cáo rằng xóa bỏ sự không đồng nhất của cầu disulfua liên chuỗi nặng trong vùng bản lề (Angal *et al. như trên*; vị trí 241 dựa trên hệ thống đánh số Kabat).

Theo một phương án của sáng chế, vùng bản lề của CH1 được biến đổi do đó số lượng các gốc xystein trong vùng bản lề được tăng lên hoặc giảm đi. Phương pháp này được mô tả rõ hơn trong patent Mỹ số 5677425. Số lượng các gốc xystein trong vùng bản lề của CH1 đươc thay đổi, ví dụ, để tạo điều kiện lắp ráp các chuỗi nặng và nhẹ hoặc để tăng hoặc giảm độ ổn định của kháng thể.

Theo phương án khác, vùng bản lề Fc của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) bị đột biến để làm giảm chu kỳ bán rã sinh học của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Cụ thể hơn là, một hoặc nhiều đột biến axit amin được đưa vào vùng giao của miền CH2-CH3 của mảnh bản lề Fc do đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể làm suy yếu gắn kết protein Staphylococcyl A (SpA) so với gắn kết SpA miền bản lề Fc tự nhiên. Phương pháp này được mô tả chi tiết hơn trong patent Mỹ số 6165745.

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) được biến đổi để làm tăng chu kỳ bán rã sinh học của nó. Các phương pháp khác nhau là có thể thực hiện. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến sau có thể được đưa vào: T252L, T254S, T256F, như được mô tả trong patent Mỹ số 6277375. Theo cách khác, để làm tăng chu kỳ bán rã sinh học, kháng thể có thể được thay đổi trong vùng CH1 hoặc CL để chứa epitop gắn kết thụ thể thu hồi được lấy từ hai vòng của miền CH2 của vùng Fc của IgG, như được mô tả trong patent Mỹ số 5869046 và 6121022.

Theo các phương án khác, vùng Fc thay đổi bằng cách thay thế ít nhất một gốc axit amin bằng gốc axit amin khác để thay đổi chức năng tác động của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên. Ví dụ, một hoặc nhiều axit amin được chọn từ các gốc axit amin 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 và 322 có thể được thay thế bằng gốc axit amin khác do đó kháng thể có ái lực thay đổi với phối tử tác động nhưng duy trì khả năng gắn kết kháng nguyên của kháng thể bố mẹ. Phối tử tác động mà ái lực với nó thay đổi có thể là, ví dụ, thụ thể Fc hoặc thành phần C1 của bổ thể. Phương pháp này được mô tả chi tiết hơn trong patent Mỹ số 5624821 và 5648260.

Trong ví dụ khác, một hoặc nhiều axit amin được chọn từ các gốc axit amin 329, 331 và 322 có thể được thay thế bằng gốc axit amin khác do đó kháng thể kháng LAG3 có gắn kết C1q thay đổi và/hoặc giảm đi hoặc xóa bỏ tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). Phương pháp này được mô tả chi tiết hơn trong patent Mỹ số 6194551.

Trong ví dụ khác, một hoặc nhiều gốc axit amin trong các vị trí axit amin 231 và 239 được thay đổi từ đó thay đổi khả năng của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó để cố định bổ thể. Phương pháp này được mô tả rõ hơn trong Công bố PCT WO 94/29351.

Trong ví dụ khác, vùng Fc được biến đổi để làm giảm khả năng của kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) trong việc làm trung gian cho tính gây độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và/hoặc để làm giảm ái lực của kháng thể hoặc mảnh kháng thể với thụ thể Fcγ bằng cách biến đổi một hoặc nhiều axit amin ở các vị trí sau: 238, 239, 243, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 hoặc 439. Phương pháp này được mô tả rõ hơn trong Công bố PCT số WO 00/42072. Hơn nữa, các vị trí gắn kết trên IgG1 của người cho FcγR1, FcγRII, FcγRIII và FcRn đã được xây dựng bản đồ và các biến thể với gắn kết được cải thiện được mô tả (*xem* Shields *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604).

Theo một phương án của sáng chế, vùng Fc được biến đổi để làm giảm khả năng của kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) trong việc làm trung gian cho chức năng tác động và/hoặc để làm tăng các đặc tính chống viêm bằng cách biến đổi các gốc 243 và 264. Theo một phương án, vùng Fc của kháng thể hoặc mảnh là được biến đổi bằng cách thay đổi các gốc ở các vị trí 243 và 264 thành alanin. Theo một phương án, vùng Fc được biến đổi để làm giảm khả năng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể trong việc làm trung gian cho chức năng tác động và/hoặc làm tăng các đặc tính chống viêm bằng cách biến đổi các gốc 243, 264, 267 và 328.

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) chứa mẫu glycosyl hóa cụ thể. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh kháng thể bỏ qua glycosyl hóa có thể được tạo ra (*nghĩa là*, kháng thể không có glycosyl hóa). Mẫu glycosyl hóa của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể được thay đổi để, ví dụ, làm tăng ái lực hoặc khả năng gắn kết (ái lực toàn phần) của kháng thể hoặc mảnh kháng thể với kháng nguyên LAG3. Các biến đổi này có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, thay đổi một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa trong trình tự kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Ví dụ, một hoặc nhiều thay thế axit amin có thể được tạo ra dẫn đến loại bỏ một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa của khung vùng biến đổi do đó xóa bỏ glycosyl hóa ở vị trí đó. Sự bỏ qua glycosyl hóa có thể làm tăng ái lực hoặc khả năng gắn kết của kháng thể hoặc mảnh kháng thể với kháng nguyên. *Xem*, ví dụ, patent Mỹ số 5714350 và 6350861.

Các kháng thể kháng-LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) bao gồm các kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được tạo ra trong tế bào chủ của sinh vật có nhân điển hình bậc thấp, cụ thể là tế bào chủ là nấm như nấm men (ví dụ, *Pichia pastoris*) và nấm sợi, đã được biến đổi di truyền để tạo ra glycoprotein mà có các mẫu glycosyl hóa giống của động vật có vú hoặc người (Xem ví dụ, Choi *et*

al, (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100: 5022-5027; Hamilton *et al.*, (2003) *Science* 301: 1244-1246; Hamilton *et al.*, (2006) *Science* 313: 1441-1443). Ưu điểm cụ thể của các tế bào chủ được biến đổi di truyền này so với các dòng tế bào động vật có vú đang được sử dụng là khả năng kiểm soát profin glycosyl hóa của glycoprotein được tạo ra trong tế bào do đó chế phẩm các glycoprotein có thể được tạo ra trong đó cấu trúc *N*-glycan cụ thể chiếm ưu thế (xem, ví dụ, patent Mỹ số 7029872 và patent Mỹ số 7449308). Các tế bào chủ được biến đổi di truyền này được sử dụng để tạo ra các kháng thể có cấu trúc *N*-glycan cụ thể chiếm ưu thế (Xem ví dụ, Li *et al.*, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24: 210-215).

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) còn bao gồm các kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên được tạo ra trong tế bào chủ của sinh vật có nhân điển hình bậc thấp và bao gồm các *N*-glycan dạng lai và dạng phức fucosyl hóa và không fucosyl hóa, bao gồm loại phân đôi và nhiều râu, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *N*-glycan như $GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đề xuất ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể bao gồm các kháng thể hoặc mảnh kháng thể có ít nhất một *N*-glycan lai được chọn từ nhóm bao gồm $GlcNAcMan_5GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$; và $NANAGalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$. Theo khía cạnh cụ thể, *N*-glycan lai là loại *N*-glycan chiếm ưu thế trong chế phẩm. Theo các khía cạnh khác, N-glycan lai là loại *N*-glycan cụ thể chứa khoảng 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% N-glycan lai trong chế phẩm.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đề xuất ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3,

Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) bao gồm các kháng thể và mảnh kháng thể có ít nhất một phức hệ *N*-glycan được chọn từ nhóm bao gồm $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $NANAGalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; và $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$. Theo khía cạnh cụ thể, *N*-glycan phức hệ là loại *N*-glycan chiếm ưu thế trong chế phẩm. Theo các khía cạnh khác, *N*-glycan phức hệ là loại *N*-glycan cụ thể chứa khoảng 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% *N*-glycan phức hệ trong chế phẩm.

Theo các phương án cụ thể, *N*-glycan của kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên được fucosyl hóa. Thông thường, fucoza ở trong liên kết α1,3 với GlcNAc ở đầu khử của *N*-glycan, liên kết α1,6 với GlcNAc ở đầu khử của *N*-glycan, liên kết α1,2 với Gal ở đầu không khử của *N*-glycan, liên kết α1,3 với GlcNac ở đầu không khử của *N*-glycan, hoặc liên kết α1,4 với GlcNAc ở đầu không khử của *N*-glycan.

Do đó, theo khía cạnh cụ thể của chế phẩm glycoprotein phía trên, dạng glyco (dạng glycogen) ở trong liên kết α1,3 hoặc α1,6 fucoza để tạo ra dạng glyco được chọn từ nhóm bao gồm $Man_5GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_5GlcNAc_2(Fuc)$, $Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, và $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$; trong liên kết α1,3 hoặc liên kết α1,4 fucoza để tạo ra dạng glyco được chọn từ nhóm bao gồm $GlcNAc(Fuc)Man_5GlcNAc_2$, $GlcNAc(Fuc)Man_3GlcNAc_2$, $GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $GalGlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2GlcNAc_2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2$, $NANAGal2GlcNAc2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, và $NANA_2Gal_2GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$; hoặc trong liên kết α1,2 fucoza để tạo ra dạng glyco được chọn từ nhóm bao gồm $Gal(Fuc)GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $NANAGal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, và $NANA_2Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$.

Theo các khía cạnh khác, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó

bao gồm *N*-glycan manoza cao, bao gồm nhưng không giới hạn ở, $Man_8GlcNAc_2$, $Man_7GlcNAc_2$, $Man_6GlcNAc_2$, $Man_5GlcNAc_2$, $Man_4GlcNAc_2$, hoặc *N*-glycan chứa cấu trúc $Man_3GlcNAc_2$ *N*-glycan.

Theo các khía cạnh khác, *N*-glycan phức hệ còn chứa loại phân đôi và nhiều râu (nhiều nhánh) fucosyl hóa và không fucosyl hóa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 hoặc Ab9) chứa miền Fc của globulin miễn dịch mà chứa glycan chứa axit sialic (ví dụ, Axit N-Axetylneuraminic), ví dụ, α2,3-axit sialic đầu tận cùng hoặc α2,6-axit sialic đầu tận cùng. Theo một phương án của sáng chế, glycan trên Fc là 5, 10, 20, 50, 90% hoặc nhiều loại sialyl hóa hơn. Theo một phương án của sáng chế, Fc chứa các đột biến ở các vị trí 297, 264 và/hoặc 243.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "*N*-glycan" và "dạng glyco" (dạng glycogen) được sử dụng thay thế cho nhau và chỉ oligosacarit liên kết *N*, ví dụ, khi được gắn bởi liên kết asparagin-*N*-axetylglucosamin với gốc asparagin của polypeptit. Glycoprotein liên kết *N* chứa gốc *N*-axetylglucosamin liên kết với nitơ amit của gốc asparagin trong protein. Các đường chiếm ưu thế được phát hiện thấy trên glycoprotein là glucoza, galactoza, manoza, fucoza, *N*-Axetylgalactosamin (GalNAc), *N*-axetylglucosamin (GlcNAc) và axit sialic (ví dụ, axit *N*-Axetyl-neuraminic (NANA)). Quá trình xử lý các nhóm đường xuất hiện đồng dịch mã trong khoang tế bào của ER và tiếp tục sau dịch mã trong bộ máy Golgi đối với glycoprotein liên kết *N*.

Các *N*-glycan có lõi pentasacarit chung là $Man_3GlcNAc_2$ ("Man" chỉ manoza; "Glc" chỉ glucoza; và "NAc" chỉ *N*-Axetyl; GlcNAc chỉ *N*-axetylglucosamin). Thông thường, cấu trúc *N*-glycan được thể hiện với đầu không khử hướng trái và đầu khử hướng phải. Đầu khử của *N*-glycan là đầu gắn với gốc Asn chứa vị trí glycosyl hóa trên protein. *N*-glycan khác nhau về số lượng nhánh (râu) chứa các đường ngoại biên (ví dụ, GlcNAc, galactoza, fucoza và axit sialic) mà được thêm vào cấu trúc lõi $Man_3GlcNAc_2$ ("Man3") mà còn chỉ "lõi trimanoza", "lõi pentasacarit" hoặc "lõi paucimanoza". *N*-glycan được phân loại theo thành phần nhánh của chúng (ví dụ, manoza cao, phức hệ hoặc thể lai). *N*-glycan kiểu "manoza cao" có năm hoặc hơn năm gốc. *N*-glycan kiểu "phức hệ" thông thường có ít nhất một GlcNAc được gắn với nhánh 1,3 manoza và ít

nhất một GlcNAc được gắn với nhánh 1,6 manoza của lõi "trimanoza". *N*-glycan phức hệ có thể còn có các gốc galactoza ("Gal") hoặc *N*-Axetylgalactosamin ("GalNAc") mà tùy ý được biến đổi với axit sialic hoặc các dẫn xuất (ví dụ, "NANA" hoặc "NeuAc", trong đó "Neu" chỉ axit neuraminic và "Ac" chỉ Axetyl). *N*-glycan phức hệ có thể còn có các thay thế trong chuỗi bao gồm GlcNAc "phân đôi" và lõi fucoza ("Fuc"). *N*-glycan phức hệ có thể còn có nhiều râu (nhánh) trên "lõi trimanoza," thường chỉ "glycan nhiều râu." N-glycan "lai" có ít nhất một GlcNAc trên đầu tận cùng của nhánh 1,3 manoza của lõi trimanoza và không có hoặc nhiều manoza trên nhánh 1,6 manoza của lõi trimanoza. Các N-glycan khác nhau còn chỉ "dạng glyco" (dạng glycogen).

Đối với *N*-glycan phức hệ, các thuật ngữ "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", và "A2" có nghĩa như sau. "G-2" chỉ cấu trúc *N*-glycan mà có thể được xác định là $Man_3GlcNAc_2$; thuật ngữ "G-1" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$; thuật ngữ "G0" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; thuật ngữ "G1" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; thuật ngữ "G2" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; thuật ngữ "A1" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; và, thuật ngữ "A2" chỉ cấu trúc *N*-glycan có thể được xác định là $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$. Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", và "A2" chỉ các loại *N*-glycan mà không có fucoza gắn với gốc GlcNAc ở đầu khử của *N*-glycan. Khi thuật ngữ bao gồm "F", "F" chỉ loại *N*-glycan chứa gốc fucoza trên gốc GlcNAc ở đầu khử của *N*-glycan. Ví dụ, G0F, G1F, G2F, A1F, và A2F tất cả đều chỉ *N*-glycan còn chứa gốc fucoza được gắn với gốc GlcNAc ở đầu khử của *N*-glycan. Sinh vật có nhân điển hình bậc thấp như nấm men và nấm sợi thường không tạo ra *N*-glycan tạo fucoza.

Đối với *N*-glycan nhiều râu, thuật ngữ "*N*-glycan nhiều râu" chỉ *N*-glycan còn chứa gốc GlcNAc trên gốc manoza chứa đầu không khử của nhánh 1,6 hoặc nhánh 1,3 của *N*-glycan hoặc gốc GlcNAc trên mỗi gốc của các gốc manoza chứa đầu không khử của nhánh 1,6 và nhánh 1,3 của *N*-glycan. Do đó, *N*-glycan nhiều râu có thể được xác định bởi công thức $GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$, $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$,

hoặc $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$. Thuật ngữ "1-4" chỉ 1, 2, 3, hoặc 4 gốc.

Đối với *N*-glycan phân đôi, thuật ngữ "*N*-glycan phân đôi" chỉ *N*-glycan trong đó gốc GlcNAc liên kết với gốc manoza ở đầu khử của *N*-glycan. *N*-glycan phân đôi có thể được xác định bởi công thức $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$ trong đó mỗi gốc manoza được liên kết ở đầu không khử của nó với gốc GlcNAc. Ngược lại, khi *N*-glycan nhiều râu được xác định là $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$, công thức thể hiện rằng hai gốc GlcNAc liên kết với gốc manoza ở đầu không khử của một trong hai nhánh của *N*-glycan và một gốc GlcNAc liên kết với gốc manoza ở đầu không khử của nhánh kia của *N*-glycan.

Các đặc tính vật lý của kháng thể

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn chứa một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa trong vùng biến đổi của globulin miễn dịch của chuỗi nhẹ hoặc nặng. Các vị trí glycosyl hóa này có thể dẫn đến tính (sinh) miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh kháng thể tăng lên hoặc pK của kháng thể thay đổi do gắn kết kháng nguyên thay đổi (Marshall *et al.* (1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702; Gala và Morrison (2004) *J Immunol* 172:5489-94; Wallick *et al* (1988) *J Exp Med* 168:1099-109; Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R; Parekh *et al* (1985) *Nature* 316:452-7; Mimura *et al.* (2000) *Mol Immunol* 37:697-706). Glycosyl hóa đã được biết là xuất hiện ở môtip chứa trình tự N-X-S/T.

Mỗi kháng thể kháng-LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) sẽ có điểm đẳng điện (pI) duy nhất. Ví dụ, một số kháng thể, như Ab6, có pI là khoảng 6,3.

Mỗi kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) sẽ có nhiệt độ nóng chảy đặc trưng, với nhiệt độ nóng chảy cao hơn thể hiện tính ổn định *in*

vivo tổng số cao hơn (Krishnamurthy R và Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71). Nói chung, T_{M1} (nhiệt độ mở xoắn ban đầu) có thể cao hơn 60°C, cao hơn 65°C, hoặc cao hơn 70°C. Nhiệt độ nóng chảy của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể được đo sử dụng phân tích nhiệt quét vi sai (Chen *et al* (2003) *Pharm Res* 20:1952-60; Ghirlando *et al* (1999) *Immunol Lett* 68:47-52) hoặc lưỡng sắc tròn (Murray *et al.* (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9).

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) được chọn mà không phân hủy nhanh. Sự phân hủy của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể được xác định sử dụng điện di mao quản (CE) và MALDI-MS (Alexander AJ và Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32).

Theo phương án khác, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được chọn có hiệu ứng kết tụ tối thiểu, mà có thể dẫn đến kích thích đáp ứng miễn dịch không mong muốn và/hoặc các đặc tính dược động học thay đổi hoặc không cần thiết. Thông thường, các kháng thể và mảnh kháng thể là chấp nhận được với độ kết tụ là 25% hoặc ít hơn, 20% hoặc ít hơn, 15% hoặc ít hơn, 10% hoặc ít hơn, hoặc 5% hoặc ít hơn. Sự kết tụ có thể được đo bằng một vài kỹ thuật, bao gồm cột loại trừ kích thước (SEC), sắc ký lỏng cao năng (HPLC), và tán xạ ánh sáng.

Liên hợp kháng thể

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được liên hợp với nhóm hóa học. Các kháng thể và mảnh kháng thể được liên hợp này là một phần của sáng chế. Nhóm hóa học có thể là, *không kể những cái khác*, polyme, hạt nhân phóng xạ hoặc yếu tố gây độc tế bào. Theo các phương án cụ thể, nhóm hóa học là polyme làm tăng chu kỳ bán rã của kháng thể hoặc mảnh kháng thể trong cơ thể của đối tượng. Polyme thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyme ưa nước bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) (ví dụ, PEG với trọng lượng phân tử là 2kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12kDa, 20 kDa,

30kDa hoặc 40kDa), dextran và monometoxypolyetylen glycol (mPEG). Lee, *et al.*, (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981) bộc lộ PEG được liên hợp với các kháng thể chuỗi đơn. Wen, *et al.*, (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553) bộc lộ các kháng thể liên hợp với PEG được gắn với chất chelat hóa kim loại phóng xạ (axit dietylentriaminpentaaxetic (DTPA)).

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được liên hợp với các nhãn (chất đánh dấu) như ^{99}Tc,^{90}Y, ^{111}In, ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, ^{131}I, ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, ^{35}S, ^{51}Cr, ^{57}To, ^{226}Ra, ^{60}Co, ^{59}Fe, ^{57}Se, ^{152}Eu, ^{67}CU, ^{217}Ci, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{47}Sc, ^{109}Pd, ^{234}Th, và ^{40}K, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{52}Tr, và ^{56}Fe.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được PEGyl hóa, ví dụ để làm tăng chu kỳ bán rã sinh học (ví dụ, huyết thanh) của nó. Để PEGyl hóa kháng thể hoặc mảnh kháng thể, kháng thể hoặc mảnh kháng thể, thông thường được phản ứng với dạng hoạt động của polyetylen glycol (PEG), như este hoạt hóa hoặc dẫn xuất aldehyt của PEG, với các điều kiện trong đó một hoặc nhiều nhóm PEG được gắn với kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Theo các phương án cụ thể, sự PEGyl hóa được thực hiện bằng phản ứng axyl hóa hoặc phản ứng alkyl hóa với phân tử PEG phản ứng (hoặc polyme tan trong nước phản ứng tương tự). Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "polyetylen glycol" dự định là bao hàm dạng bất kỳ của PEG mà được sử dụng để tạo dẫn xuất các protein khác, như mono (C1-C10) alkoxy- hoặc aryloxy-polyetylen glycol hoặc polyetylen glycol-maleimit. Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc mảnh kháng thể được PEGyl hóa là kháng thể hoặc mảnh kháng thể bỏ qua glycosyl hóa (không glycosyl hóa). Các phương pháp để PEGyl hóa protein đã biết trong lĩnh vực và có thể được sử dụng cho các kháng thể theo sáng chế. Xem, ví dụ, EP 0 154 316 và EP 0 401 384.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10,

19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được liên hợp với nhãn huỳnh quang hoặc phát quang hóa học, bao gồm các chất huỳnh quang như chelat đất hiếm, fluoresxein và các dẫn xuất của nó, rhodamin và các dẫn xuất của nó, isotioxyanat, phycoerytrin, phycoxyanin, allophycoxyanin, o-phtaladehyt, fluoresxamin, ^{152}Eu, dansyl, umbelliferon, luxiferin, nhãn luminal, nhãn isoluminal, nhãn este acridini thơm, nhãn imidazol, nhãn muối acridimi, nhãn este oxalat, nhãn aequorin, 2,3-dihydrophtalazindion, biotin/avidin, nhãn spin và các gốc tự do ổn định.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được liên hợp với yếu tố gây độc tế bào như độc tố bạch hầu, ngoại độc tố chuỗi A của *Pseudomonas aeruginosa*, rixin chuỗi A, abrin chuỗi A, modeccin chuỗi A, alpha-sarcin, protein của *Aleurites fordii* và các hợp chất (ví dụ, các axit béo), protein diantin, các protein *của Phytoiacca americana* PAPI, PAPII, và PAP-S, chất ức chế của *momordica charantia*, curcin, crotin, chất ức chế của *saponaria officinalis*, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, và enomyxin.

Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để liên hợp kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) với các nhóm khác nhau có thể được sử dụng, bao gồm các phương pháp được mô tả bởi Hunter, *et al.*, (1962) *Nature* 144:945; David, *et al.*, (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, *et al.*, (1981) J. Immunol. Meth. 40:219; và Nygren, J., (1982) *Histochem. và Cytochem.* 30:407. Các phương pháp để liên hợp các kháng thể và mảnh kháng thể là thông thường và đã biết rất rõ ràng trong lĩnh vực.

Kháng thể kháng LAG3 sử dụng để điều trị

Các phương pháp còn được đề xuất để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư ở đối tượng, như đối tượng người, có nhu cầu điều trị bằng cách dùng lượng hiệu quả kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế mà được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5,

Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa. Theo một phương án của sáng chế, đối tượng này mắc và được điều trị ung thư, ví dụ, khối u rắn bao gồm, ngoài tế bào khối u, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), như tế bào T, biểu hiện LAG3, ví dụ, sacom xương, sacom cơ vân, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư thận, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư Wilm, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư vú (ví dụ, được xác định bởi đột biến ở *BRCA1* và/hoặc *BRCA2*), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư xương, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ), ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư cổ tử cung, sacom màng hoạt dịch, bệnh ung thư đầu và cổ, ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh đa u tủy, ung thư tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, u nguyên bào gan, ung thư biểu mô tế bào gan, u hắc sắc tố, khối u dạng que của thận, sacom Ewing, sacom sụn, bệnh ung thư não, u nguyên bào đệm, u màng não, u tuyến yên, u dây thần kinhthính giác, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy, u nguyên bào tủy, u bào hình sao, u bào hình sao mất biệt hóa, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não thất, u nhú đám rối màng mạch, đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu, bệnh xơ tủy tự phát, sacom mô mềm, bệnh ung thư tuyến giáp, ung thư nội mạc tử cung, ung thư caxinoit hoặc ung thư gan, ung thư vú hoặc ung thư dạ dày. Theo một phương án của sáng chế, ung thư là ung thư di căn, ví dụ, của các loại được mô tả phía trên.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lây nhiễm ở đối tượng bằng cách dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng có thể hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa. Theo một phương án của sáng chế, bệnh lây nhiễm là nhiễm virut. Theo một phương án của sáng chế, bệnh lây nhiễm là nhiễm vi khuẩn. Theo một phương án của sáng chế, bệnh lây nhiễm là nhiễm ký sinh trùng. Theo một phương án của sáng chế, bệnh lây nhiễm là nhiễm nấm.

Sáng chế bao gồm các phương pháp điều trị các bệnh ung thư hoặc bệnh lây nhiễm bất kỳ được bàn luận trong bản mô tả này bằng cách dùng lượng hiệu quả trị liệu của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) tùy ý kết hợp với chất hóa trị liệu hoặc phương pháp điều trị bất kỳ khác được

bàn luận trong bản mô tả này cũng như các chế phẩm chứa kháng thể này hoặc mảnh kháng thể kết hợp với chất hóa trị liệu này.

Theo một phương án của sáng chế, nhiễm virut là lây nhiễm với virut được chọn từ nhóm bao gồm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virut ebola, virut gây bệnh viêm gan (A, B, hoặc C), virut herpes (ví dụ, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), adenovirut, virut cúm, flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, coronavirut, virut hợp bào hô hấp, virut gây bệnh quai bị, rotavirut, virut gây bệnh sởi, virut gây bệnh rubella, parvovirut, virut gây bệnh đậu mùa, virut HTLV, virut gây bệnh sốt xuất huyết, virut gây bệnh u nhú, virut u mềm, virut gây bệnh bại liệt, virut gây bệnh dại, virut JC hoặc virut gây bệnh viêm não do tiết túc mang.

Theo một phương án của sáng chế, nhiễm vi khuẩn là lây nhiễm với vi khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm *Chlamydia*, vi khuẩn rickettsia, vi khuẩn hiếu khí Gram dương hình que, khuẩn tụ cầu, khuẩn liên cầu, phế cầu khuẩn, khuẩn cầu màng não và tác nhân gây bệnh lậu, vi khuẩn klebsiella, vi khuẩn proteus, vi khuẩn serratia, vi khuẩn hình que (pseudomonas), vi khuẩn *legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, vi khuẩn bacilli, *Vibrio cholerae*, *Clostridium tetan*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus anthricis*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, và *Borriella*.

Theo một phương án của sáng chế, nhiễm nấm là lây nhiễm với nấm được chọn từ nhóm bao gồm *Candida* (*albican*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, *v.v.*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, *v.v.*), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma capsulatum*.

Theo một phương án của sáng chế, nhiễm ký sinh trùng là lây nhiễm với ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba*, *Giardia lambia*, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Nippostrongylus brasiliensis*.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc ức chế LAG3 gắn kết với MHC lớp II, tăng cường hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên hoặc thúc đẩy

sản xuất interleukin-2 bởi tế bào T ở đối tượng (ví dụ, người), ví dụ, trong đó đối tượng mắc ung thư hoặc bệnh lây nhiễm (ví dụ, như được bàn luận ở đây) bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9, cho đối tượng, tùy ý, kết hợp với chất hóa trị liệu khác, ví dụ, pembrolizumab hoặc nivolumab.

Phạm vi của sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư hoặc bệnh lây nhiễm ở đối tượng.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u xương ác tính bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sacom mô cơ vân bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nguyên bào thần kinh bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư thận bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bạch cầu bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tế bào chuyển tiếp thận bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư bàng quang bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư Wilm bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư buồng trứng bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tụy bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế

(ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư vú bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư vú bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với anthraxyclin (ví dụ, doxorubicin và/hoặc epirubixin) và/hoặc taxan (ví dụ, paclitaxel và/hoặc docetaxel). Tùy ý, anthraxyclin và taxan được kết hợp với 5-flouraxil (5-FU), xyclophosphamit, và carboplatin. Theo một phương án của sáng chế, trong đó ung thư vú là HER2 dương tính, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh được dùng kết hợp với trastuzumab, tùy ý với taxan và/hoặc pertuzumab.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tiền liệt tuyến bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư xương bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư phổi bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư phổi bao gồm việc dùng lượng

hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với bevacizumab và/hoặc cetuximab.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với cisplatin, carboplatin, paclitaxel, paclitaxel gắn với albumin, docetaxel, gemxitabin, vinorelbin, irinotecan, etoposit, vinblastin, và/hoặc pemetrexed.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư dạ dày bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư đại trực tràng bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư đại trực tràng bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với 5-Fluorouraxil (5-FU), capecitabin, irinotecan và/hoặc oxaliplatin (ví dụ, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI hoặc CapeOx).

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư cổ tử cung bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sacom hoạt dịch bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư đầu và cổ bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư biểu mô tế bào vảy bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đa u tủy bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tế bào thận bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nguyên bào võng mạc bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nguyên bào gan bao gồm việc dùng (tùy ý kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư biểu mô tế bào gan bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u hắc sắc tố bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa khối u dạng que của thận bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sacom Ewing bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sacom sụn bao gồm việc dùng (tùy ý kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư não bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nguyên bào đệm bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều dạng u nguyên bào đệm bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với temozolomit.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u màng não bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u tuyến yên bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u dây thần kinh thính giác bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u ngoại bì thần kinh nguyên thủy bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab)

lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nguyên bào tủy bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u bào hình sao bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u bào hình sao mất biệt hóa bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa u bào hình sao mất biệt hóa kéo dài bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế kết hợp với temozolomit.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u thần kinh đệm ít nhánh bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u màng não thất bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ,

4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u nhú đám rối màng mạch bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đa hồng cầu nguyên phát bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tăng tiểu cầu bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh xơ tủy tự phát bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sacom mô mềm bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư tuyến giáp bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo

sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư nội mạc tử cung bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư caxinoit bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư gan bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư vú (ví dụ, được xác định bởi đột biến ở *BRCA1* và/hoặc *BRCA2*) bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư dạ dày bao gồm việc dùng (tùy ý, kết hợp với pembrolizumab hoặc nivolumab) lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của

kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut như chất ức chế proteaza, chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit/nucleotit, chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit, chất ức chế thâm nhiễm, chất ức chế dung hợp hoặc chất ức chế integraza.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut Bundibugyo (BDBV), virut Sudan (SUDV), virut Taï Forest (TAFV) và/hoặc virut ebola ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut, như một hoặc nhiều kháng thể liên kết đặc hiệu với BDBV, SUDV, TAFV hoặc virut ebola hoặc chất ức chế polymeaza ARN nucleosit; hoặc vắc xin.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut viêm gan A ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut viêm gan B ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut viêm gan C ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut như interferon và/hoặc ribavirin.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut herpes ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây viêm miệng có mụn nước ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut herpes virut đơn I ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut HAV-6 ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut herpes virut đơn II ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây phồng to tế bào (CMV) ở đối tượng bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu kháng thể

kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut epstein Barr ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm adenovirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm influenza virus ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm flavivirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm echovirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm rhinovirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm coxsackie virut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm coronavirus ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut hợp bào hô hấp ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut quai bị ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm rotavirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây bệnh sởi ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây bệnh rubella ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm parvovirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây bệnh đậu mùa ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây u lympho T ở người (human T-lymphotropic virus - HTLV) ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây bệnh sốt xuất huyết ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9

và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm papillomavirut ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut u mềm ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut bại liệt ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut gây bệnh dại ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut John Cunningham (JC virus) ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut viêm não arboviral ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc

mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng virut.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Chlamydia trachomatis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn rickettsia ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm mycobacteria ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm khuẩn tụ cầu ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm khuẩn liên cầu ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm phế cầu khuẩn ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh

gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm khuẩn cầu màng não ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm tác nhân gây bệnh lậu ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn klebsiella ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn proteus (ví dụ, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, hoặc *P. penneri*) ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn serratia ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm pseudomonas ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn legionella ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Corynebacterium diphtheriae* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Salmonella* (ví dụ, *Salmonella bongori* hoặc *Salmonella enterica*) ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn bacilli ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Vibrio cholerae ở đối tượng* bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2;

ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Clostridium tetani ở đối tượng* bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Clostridium botulinum* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Bacillus anthracis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Yersinia pestis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Leptospira* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Borrelia* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng thuốc kháng sinh diệt khuẩn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Candida albicans* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Candida krusei* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Candida glabrata* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Candida tropicalis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Cryptococcus neoformans* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9)

cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Aspergillus fumigatus* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Aspergillus niger* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Mucorales mucor* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Mucorales absidia* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Mucorales rhizopus* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Sporothrix schenkii* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh

gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Blastomyces dermatitidis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Paracoccidioides brasiliensis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Coccidioides immitis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Histoplasma capsulatum* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị. Tùy ý, đối tượng được dùng chất điều trị kháng nấm.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Entamoeba histolytica* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8,

11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Balantidium coli* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Naegleria fowleri* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Acanthamoeba* sp. ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Giardia lambia* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Cryptosporidium* sp. ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Pneumocystis carinii* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8,

11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Plasmodium vivax* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Babesia microti* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Trypanosoma brucei* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Trypanosoma cruzi* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Leishmania donovani* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Toxoplasma gondii* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9

và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm *Nippostrongylus brasiliensis* ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cho đối tượng, như người, cần điều trị.

"Đối tượng" là động vật có vú như, ví dụ, người, chó, mèo, ngựa, bò cái, chuột nhắt, chuột cống, khỉ (ví dụ, khỉ cynomolgous, ví dụ, *Macaca fascicularis* hoặc *Macaca mulatta*) hoặc thỏ.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được dùng riêng, hoặc kết hợp với các chất điều trị khác và/hoặc quy trình điều trị khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ như bệnh ung thư, ví dụ, như được bàn luận ở đây, ở đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm hoặc kit, ví dụ, dược phẩm chứa chất mang dược dụng, chứa kháng thể và mảnh kháng thể kết hợp với chất điều trị khác.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) may be used kết hợp với chất điều trị chống ung thư hoặc dược chất điều biến miễn dịch như chất ức chế thụ thể điều biến miễn dịch, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu với thụ thể.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế (ví dụ, phân tử hữu cơ nhỏ hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên

của nó) như: chất ức chế MTOR (mammalian target of rapamycin), chất gây độc tế bào, chất platin, chất ức chế BRAF, chất ức chế CDK4/6, chất ức chế EGFR, chất ức chế VEGF, chất ổn định vi ống, taxan, chất ức chế CD20, chất ức chế CD52, chất ức chế CD30, chất ức chế RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B), chất ức chế RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), chất ức chế ERK, chất ức chế MAP Kinaza, chất ức chế AKT, chất ức chế MEK, chất ức chế PI3K, chất ức chế HER1, chất ức chế HER2, chất ức chế HER3, chất ức chế HER4, chất ức chế Bcl2, chất ức chế CD22, chất ức chế CD79b, chất ức chế ErbB2, hoặc chất ức chế farnesyl protein transferaza.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với một hoặc nhiều trong số: kháng PD1 (ví dụ, pembrolizumab, nivolumab, CT-011), kháng PDL1, kháng CTLA4, kháng TIM3, kháng CS1, (ví dụ, elotuzumab), kháng KIR2DL1/2/3 (ví dụ, lirilumab), kháng CD27, kháng CD137 (ví dụ, urelumab), kháng GITR (ví dụ, TRX518), kháng PD-L1 (ví dụ, BMS-936559, MSB0010718C hoặc MPDL3280A), kháng PD-L2, kháng ILT1, kháng ILT2, kháng ILT3, kháng ILT4, kháng ILT5, kháng ILT6, kháng ILT7, kháng ILT8, kháng CD40, kháng OX40, kháng CD137, kháng KIR2DL1, kháng KIR2DL2/3, kháng KIR2DL4, kháng KIR2DL5A, kháng KIR2DL5B, kháng KIR3DL1, kháng KIR3DL2, kháng KIR3DL3, kháng NKG2A, kháng NKG2C, kháng NKG2E, hoặc chất ức chế phân tử hữu cơ nhỏ bất kỳ của các đích; IL-10, kháng IL10, kháng TSLP (thymic stromal lymphopoietin - chất nền tuyến ức tạo tế bào lympho) hoặc IL-10 được PEGyl hóa.

Theo một phương án của sáng chế, phân tử lượng của gốc polyetylen glycol (PEG), trên phân tử IL-10 được PEGyl hóa, là khoảng 12000 dalton hoặc khoảng 20000 dalton. Theo một phương án của sáng chế, IL-10 được PEGyl hóa (ví dụ, IL-10 người được PEGyl hóa) chứa một hoặc nhiều phân tử polyetylen glycol được liên kết cộng hóa trị thông qua thành phần liên kết (ví dụ, $C_{2\text{-}12}$ alkyl như --$CH_2CH_2CH_2$--) với gốc axit amin đơn của cấu trúc dưới phân tử đơn của IL-10, trong đó gốc axit amin này là nhóm alpha amino của gốc axit amin đầu tận cùng N hoặc nhóm epsilon amino của

gốc lysin. Theo một phương án của sáng chế, IL-10 được PEGyl hóa là: $(PEG)_b$-L-NH-IL-10; trong đó b là 1-9 và L là gốc liên kết C_{2-12} alkyl được liên kết cộng hóa trị với nitơ (N) của gốc axit amin đơn của IL-10. Theo một phương án của sáng chế, IL-10 của IL-10 được PEGyl hóa có công thức: $[X\text{--}O(CH_2CH_2O)_n]_b$-L-NH-IL-10, trong đó X là H hoặc C_{1-4} alkyl; n bằng 20 đến 2300; b bằng 1 đến 9; và L là gốc của gốc của thành phần liên kết C_{1-11} alkyl mà được liên kết đồng hóa trị với nitơ (N) của nhóm alpha amino ở đầu amino của một cấu trúc dưới phân tử của IL-10; với điều kiện là khi b lớn hơn 1, tổng n không vượt quá 2300. Xem US 7,052,686.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng IL-10 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa) chứa CDR nêu dưới đây:

CDR-L1: KTSQNIFENLA (SEQ ID NO: 465)

CDR-L2: NASPLQA (SEQ ID NO: 466)

CDR-L3: HQYYSGYT (SEQ ID NO: 467)

CDR-H1: GFTFSDYHMA (SEQ ID NO: 468)

CDR-H2: SITLDATYTYYRDSVRG (SEQ ID NO: 469)

CDR-H3: HRGFSVWLDY (SEQ ID NO: 470)

(xem US 7,662,379)

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng TSLP hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa) chứa CDR nêu dưới đây:

CDR-H1: GYIFTDYAMH (SEQ ID NO: 428);

CDR-H2: TFIPLLDTSDYNQNFK (SEQ ID NO: 429);

CDR-H3: MGVTHSYVMDA (SEQ ID NO: 430);

CDR-L1: RASQPISISVH (SEQ ID NO: 431);

CDR-L2: FASQSIS (SEQ ID NO: 432);

CDR-L3: QQTFSLPYT (SEQ ID NO: 433);

(xem WO 2008/76321)

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng CD27 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa) chứa CDR nêu dưới đây:

CDR-H1: GFIIKATYMH (SEQ ID NO: 420);

CDR-H2: RIDPANGETKYDPKFQV (SEQ ID NO: 421);

CDR-H3: YAWYFDV (SEQ ID NO: 422);

CDR-L1: RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 423);

CDR-L2: HAKTLAE (SEQ ID NO: 424);

CDR-L3: QHYYGSPLT (SEQ ID NO: 425);

(xem WO 2012/04367).

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pembrolizumab; cũng như phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm dùng lượng hữu hiệu kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó kết hợp với pembrolizumab (ví dụ, liều pembrolizumab 200 mg ba tuần một lần) cho đối tượng. Tùy ý, đối tượng còn được dùng kết hợp với chất điều trị khác nữa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng thể pembrolizumab chứa chuỗi nặng globulin miễn dịch (hoặc CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của nó) chứa trình tự axit amin:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTT
TAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 41);

và chuỗi nhẹ globulin miễn dịch (hoặc CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của nó) chứa trình tự axit amin:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng thể chứa chuỗi nặng globulin miễn dịch (hoặc CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của nó) chứa trình tự axit amin:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKN
TLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 43);

và chuỗi nhẹ globulin miễn dịch (hoặc CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của nó) chứa trình tự axit amin:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 44).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với một hoặc nhiều trong số: axit 13-cis-retinoic, 3-[5-(metylsulfonylpiperadinmetyl)-indolyl]-quinolon, 4-hydroxytamoxifen, 5-deooxyuridin, 5'-deoxy-5-flouridin, 5-flouraxil, 6-mecaptopurin, 7-hydroxystaurosporin, A-443654, abirateroneaxetat, abraxan, ABT-578, acolbifen, ADS-100380, aflibercept, ALT-110, altretamin, amifostin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anagrelit, anastrozol, angiostatin, AP-23573, ARQ-197, arzoxifen, AS-252424, AS-605240, asparaginaza, ATI3387, AT-9263, atrasentan, axitinib, AZD1152, vacxin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), batabulin, BC-210,

besodutox, bevacizumab, BGJ398, bicalutamit, Bio111, BIO140, BKM120, bleomyxin, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, bortezimib, buserelin, busulfan, calcitriol, camptothecin, canertinib, capecitabin, carboplatin, carmustin, CC8490, CEA (vacxin kháng nguyên ung thư biểu mô phôi đậu mùa tái tổ hợp - recombinant vaccinia-carcinoembryonic antigen vaccine), cediranib, CG-1521, CG-781, chlamydoxin, chlorambucil, clorotoxin, cilengitit, cimitidin, cisplatin, cladribin, clodronat, cobimetnib, COL-3, CP-724714, xyclophosphamit, cyproteron, cyproteronaxetat, cytarabin, xytosinarabinosit, dabrafenib, dacarbazin, dacinostat, dactinomyxin, dalotuzumab, danusertib, dasatanib, daunorubixin, decatanib, deguelin, denileukin, deoxycoformyxin, depsipeptit, diarylpropionitril, dietylstilbestrol, diftitox, DNE03, docetaxel, dovitinib, doxorubixin, droloxifen, edotecarin, edotreotit được đánh dấu ytri-90, edotreotit, EKB-569, EMD121974, encorafenib, endostatin, enzalutamit, enzastaurin, epirubixin, epithilon B, ERA-923, erbitux, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exemestan, ficlatuzumab, finasterit, flavopiridol, floxuridin, fludarabin, fludrocortison, fluoxymesteron, flutamit, phác đồ điều trị FOLFOX, fulvestrant, galeteron, ganetespib, gefitinib, gemxitabin, gimatecan, glucopyranosyl lipit A, goserelin, goserelin axetat, gossypol, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, hydroxyprogesteroncaproat, hydroxyure, IC87114, idarubixin, idoxyfen, ifosfamit, IM862, imatinib, IMC-1C11, imiquimod, INC280, INCB24360, INO1001, interferon, interleukin -2, interleukin-12, ipilimumab, irinotecan, JNJ-16241199, ketoconazol, KRX-0402, lapatinib, lasofoxifen, LEE011, letrozol, leucovorin, leuprolit, leuprolit axetat, levamisol, paclitaxel giữ liposom, lomustin, lonafarnib, lucanthon, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, LY3009120, marimastat, mechlorethamin, medroxyprogesteronaxetat, megestrolaxetat, MEK162, melphalan, mercaptopurin, mesna, methotrexat, mithramyxin, mitomyxin, mitotan, mitoxantron, huyền phù chứa Mycobacterium obuense được làm chết bằng nhiệt, tozasertib, MLN8054, natitoclax, neovastat, Neratinib, neuradiab, nilotinib, nilutimit, nolatrexed, NVP-BEZ235, oblimersen, octreotide, ofatumumab, oregovomab, ornatuzumab, orteronel, oxaliplatin, paclitaxel, palbociclib, pamidronat, panitumumab, pazopanib, PD0325901, PD184352, PEG-interferon, pemetrexed, pentostatin, perifosin, phenylalanin mù tạt, PI-103, pictilisib, PIK-75, pipendoxifen, PKI-166, plicamyxin, poly-ICLC, porfimer, prednison, procarbazin, progestin, polysacarit liên kết protein

PSK (có nguồn gốc từ *Basidiomycete coriolus versicolor*), PLX8394, PX-866, R-763, raloxifen, raltitrexed, razoxin, ridaforolimus, rituximab, romidepsin, RTA744, rubitecan, scriptaid, Sdx102, seliciclib, selumetinib, semaxanib, SF1126, sirolimus, SN36093, sorafenib, spironolacton, squalamin, SR13668, streptozocin, SU6668, axit suberoylanalit hydroxamic, sunitinib, estrogen tổng hợp, talampanel, talimogen laherparepvec, tamoxifen, temozolomit, temsirolimus, teniposit, tesmilifen, testosteron, tetrandrin, TGX-221, thalidomit, 6-thioguanin, thiotepa, ticilimumab, tipifarnib, tivozanib, TKI-258, TLK286, TNFα (tumor necrosis factor alpha - yếu tố hoại tử khối u alpha), topotecan, toremifen xitrat, trabectedin, trametinib, trastuzumab, tretinoin, trichostatin A, triciribinphosphat monohydrat, triptorelin pamoat, TSE-424, uraxil mù tạt, axit valproic, valrubixin, vandetanib, vatalanib, bẫy VEGF, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, vitaxin, vitespan, vorinostat, VX-745, wortmannin, Xr311, Z-100 chiết xuất nước nóng của trực khuẩn lao (*Bacillus tuberculosis*), zanolimumab, ZK186619, ZK-304709, ZM336372 hoặc ZSTK474.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống nôn bao gồm, nhưng không giới hạn ở: casopitant (GlaxoSmithKline), Netupitant (MGI-Helsinn) và các chất đối kháng thụ thể NK-1 khác, palonosetron (được bán dưới tên Aloxi bởi hãng MGI Pharma), aprepitant (được bán dưới tên Emend bởi hãng Merck and Co.; Rahway, NJ), diphenhydramin (được bán dưới tên Benadryl® bởi hãng Pfizer; New York, NY), hydroxyzin (được bán dưới tên Atarax® bởi hãng Pfizer; New York, NY), metoclopramit (được bán dưới tên Reglan® bởi hãng AH Robins Co,; Richmond, VA), lorazepam (được bán dưới tên Ativan® bởi hãng Wyeth; Madison, NJ), alprazolam (được bán dưới tên Xanax® bởi hãng Pfizer; New York, NY), haloperidol (được bán dưới tên Haldol® bởi hãng Ortho-McNeil; Raritan, NJ), droperidol (Inapsine®), dronabinol (được bán dưới tên Marinol® bởi hãng Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Marietta, GA), dexamethason (được bán dưới tên Decadron® bởi hãng Merck and Co.; Rahway, NJ), metylprednisolon (được bán dưới tên Medrol® bởi hãng Pfizer; New York, NY), prochlorperazin (được bán dưới tên Compazine® bởi hãng Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), granisetron (được bán dưới tên

Kytril® bởi hãng Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ondansetron (được bán dưới tên Zofran® bởi hãng Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), dolasetron (được bán dưới tên Anzemet® by Sanofi-Aventis; New York, NY), tropisetron (được bán dưới tên Navoban® by Novartis; East Hanover, NJ).

Các tác dụng phụ khác của biện pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm thiếu tế bào hồng cầu và bạch cầu. Do đó, theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất điều trị hoặc ngăn ngừa sự thiếu hụt này, như, ví dụ, filgrastim, PEG-filgrastim, erythropoietin, epoetin alfa hoặc darbepoetin alfa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vacxin. Theo một phương án của sáng chế, vacxin là vacxin chống ung thư, vacxin peptit hoặc vacxin ADN. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, vacxin là tế bào khối u (ví dụ, tế bào khối u được chiếu xạ) hoặc tế bào đuôi gai (ví dụ, tế bào đuôi gai gây xung với peptit khối u).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) được dùng kết hợp với phương pháp điều trị. Phương pháp điều trị gồm một hoặc nhiều bước được bác sỹ hoặc thầy thuốc thực hiện để điều trị cho đối tượng dự định làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, triệu chứng của bệnh ung thư và/hoặc bệnh lây nhiễm) ở đối tượng được điều trị, bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng này hoặc bằng cách ức chế sự phát triển của (các) triệu chứng này, ví dụ, các triệu chứng của bệnh ung thư như phát triển khối u hoặc di căn, bằng mức độ vừa phải về mặt lâm sàng bất kỳ.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp điều trị là xạ trị chống ung thư. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, xạ trị là trị liệu bằng chùm tia dùng bên ngoài (external beam therapy - EBT): phương pháp chiếu chùm tia X có năng lượng cao vào

vị trí khối u. Chùm tia được chiếu bên ngoài bệnh nhân (ví dụ, bằng máy gia tốc tuyến tính) và hướng đích ở vị trí khối u. Các tia X này có thể phá hủy các tế bào ung thư và lên kế hoạch điều trị cẩn thận để mô bình thường xung quanh không bị ảnh hưởng. Không có nguồn phóng xạ nào được đặt vào trong cơ thể bệnh nhân. Theo một phương án của sáng chế, xạ trị là liệu pháp chùm tia proton: một kiểu xạ trị bảo giác (xạ trị theo hình dạng khối u) mà phá mô bệnh bằng proton thay cho tia X. Theo một phương án của sáng chế, xạ trị là xạ trị bảo giác chiếu tia bên ngoài: phương pháp này sử dụng kỹ thuật tiên tiến để điều chỉnh xạ trị theo cấu trúc cơ thể của cá thể.

Theo một phương án của sáng chế, xạ trị là liệu pháp tia phóng xạ để gần: việc bố trí tạm thời vật liệu phóng xạ vào cơ thể, thường dùng cho liều bổ sung—hoặc tăng cường —chiếu xạ đến vùng cần điều trị.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp phẫu thuật được dùng kết hợp với kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) là phẫu thuật cắt khối u.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế MTOR (mammalian target of rapamycin).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất gây độc tế bào.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất platin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế EGFR.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế VEGF.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ổn định vi ống.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với taxan, chất ức chế CD20.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế CD52.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế CD30.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế BRAF, ví dụ, để điều trị u hắc sắc tố.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế CDK4/6, ví dụ, để điều trị u hắc sắc tố.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế ERK.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế MAP Kinaza.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế AKT.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2,

Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế MEK, ví dụ, để điều trị u hắc sắc tố.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế PI3K.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế HER1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế HER2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế HER3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế HER4.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế Bcl2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế CD22.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế CD79b.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế ErbB2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất ức chế farnesyl protein transferaza.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng PD1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với nivolumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CT-011.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng PDL1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng CTLA4.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng TIM3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng CS1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với elotuzumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL1/2/3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lirilumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng thể kháng CD137 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, ví dụ, kháng thể chủ vận kháng CD137 hoặc mảnh kháng thể.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với urelumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng GITR.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với TRX518.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng PD-L1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BMS-936559.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với MSB0010718C.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với MPDL3280A.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng PD-L2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT4.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT5.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT6.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT7.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng ILT8.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng CD40.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng OX40.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng CD137.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL2/3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL4.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL5A.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR2DL5B.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR3DL1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR3DL2.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng KIR3DL3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng NKG2A.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng NKG2C .

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng NKG2E.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với IL-10.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng IL10.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với kháng TSLP (thymic stromal lymphopoietin).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với IL-10 được PEGyl hóa. Theo một phương án của sáng chế, IL-10 PEGylat hóa được dùng cho đối tượng ở liều tối đa 20 microgam/kg (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 microgam/kg). Ví dụ, tối đa 20 microgam/kg mỗi ngày, ví dụ, trong tối đa bốn chu kỳ (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) 28 ngày-ví dụ, 20 microgam/kg/ngày trong bốn chu kỳ 28 ngày.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với axit 13-cis-retinoic.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2,

Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 3-[5-(metylsulfonylpiperadinmetyl)-indolyl]-quinolon.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 4-hydroxytamoxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 5-deooxyuridin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 5'-deoxy-5-flouridin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 5-flouraxil.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 6-mecaptopurin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 7-hydroxystaurosporin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với A-443654.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với abirateronaxetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với abraxan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ABT-578.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với acolbifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ADS-100380.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ALT-110.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với altretamin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với amifostin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với aminoglutethimit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với amrubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với amsacrin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với anagrelit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với anastrozol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với angiostatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với AP-23573.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ARQ-197.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với arzoxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với AS-252424.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với AS-605240.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với asparaginaza.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với AT-9263.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với atrasentan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với axitinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với AZD1152.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vacxin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với batabulin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BC-210.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với besodutox.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với bevacizumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với bicalutamit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Bio111.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BIO140.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với bleomyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BMS-214662.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BMS-247550.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BMS-275291.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BMS-310705.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với bortezimib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với buserelin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với busulfan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với calcitriol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với camptothexin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với canertinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với capecitabin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với carboplatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với carmustin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CC8490.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CEA (vacxin kháng nguyên ung thư biểu mô phôi đậu mùa tái tổ hợp - recombinant vaccinia-carcinoembryonic antigen vaccine).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cediranib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CG-1521.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CG-781.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chlamydoxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chlorambuxil.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với clorotoxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cilengitit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cimitidin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cisplatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cladribin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với clodronat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với COL-3.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với CP-724714.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với xyclophosphamit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cyproteron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cyproteronaxetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cytarabin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với xytosinarabinosit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dacarbazin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dacinostat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dactinomyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dalotuzumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với danusertib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dasatanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với daunorubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với decatanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với deguelin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với denileukin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với deoxycoformyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với depsipeptit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với diarylpropionitril.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dietylstilbestrol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với diftitox.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với docetaxel.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dovitinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với doxorubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với droloxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với edotecarin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với edotreotit được đánh dấu ytri-90.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với edotreotit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với EKB-569.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với EMD121974.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với endostatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với enzalutamit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với enzastaurin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với epirubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với epithilon B.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ERA-923.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Cetuximab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với erlotinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với estradiol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với estramustin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với etoposit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với everolimus.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với exemestan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ficlatuzumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với finasterit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với flavopiridol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với floxuridin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với fludarabin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với fludrocortison.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với fluoxymesteron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với flutamit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với phác đồ điều trị FOLFOX.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với fulvestrant.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với galeteron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với gefitinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với gemxitabin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với gimatecan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với glycopyranosyl lipit A.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với goserelin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với goserelin axetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với gossypol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với GSK461364.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với GSK690693.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với HMR-3339.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với hydroxyprogesteroncaproat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với hydroxyure.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với IC87114.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với idarubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với idoxyfen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ifosfamit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với IM862.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với imatinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với imiquimod.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với IMC-1C11.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với INCB24360.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với INO1001.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với interferon.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với interleukin-2 (IL-2).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với interleukin-12 (IL-12).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ipilimumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với irinotecan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với JNJ-16241199.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ketoconazol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với KRX-0402.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lapatinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lasofoxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với letrozol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với leucovorin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với leuprolit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với leuprolit axetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với levamisol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với paclitaxel giữ liposom.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lomustin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lonafarnib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lucanthon.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY292223.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY292696.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY293646.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY293684.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY294002.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY317615.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với marimastat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mechlorethamin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với medroxyprogesteronaxetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với megestrolaxetat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với melphalan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mercaptopurin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mesna.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với methotrexat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mithramyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mitomyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mitotan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với mitoxantron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tozasertib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với huyền phù chứa *Mycobacterium obuense* được làm chết bằng nhiệt.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với MLN8054.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với neovastat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Neratinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với neuradiab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với nilotinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với nilutimit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với nolatrexe.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với NVP-BEZ235.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với oblimersen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với octreotit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ofatumumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với oregovomab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với orteronel.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với oxaliplatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với paclitaxel.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với palbociclib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pamidronat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với panitumumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pazopanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PD0325901.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PD184352.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PEG-interferon.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pemetrexed.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pentostatin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với perifosin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với phenylalanin mù tạt.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PI-103.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pictilisib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PIK-75.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với pipendoxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PKI-166.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với plicamyxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với poly-ICLC.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với porfimer.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với prednison.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với procarbazin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với progestin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Polysacarit liên kết protein PSK (có nguồn gốc từ *Basidiomycete coriolus versicolor*).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PX-866.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với R-763.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với raloxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với raltitrexed.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với razoxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ridaforolimus.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với rituximab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với romidepsin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với RTA744.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với rubitecan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với scriptaid.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Sdx102.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với seliciclib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với selumetinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với semaxanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với SF1126.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với sirolimus.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với SN36093.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với sorafenib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với spironolacton.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với squalamin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với SR13668.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với streptozocin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với SU6668.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với axit suberoylanalit hydroxamic.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với sunitinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với estrogen tổng hợp.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với talampanel.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với talimogen laherparepvec.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tamoxifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với temozolomit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với temsirolimus.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với teniposit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tesmilifen.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với testosteron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tetrandrin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với TGX-221.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với thalidomit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với 6-thioguanin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với thiotepa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ticilimumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tipifarnib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tivozanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với TKI-258.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với TLK286.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với topotecan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với toremifen xitrat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với trabectedin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với trastuzumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tretinoin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với trichostatin A.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với triciribinphosphat monohydrat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với triptorelin pamoat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với TSE-424.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF).

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với uraxil mù tạt.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với axit valproic.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với valrubixin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vandetanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vatalanib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với bẫy VEGF.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vinblastin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vincristin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vindesin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vinorelbin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vitaxin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vitespan.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vorinostat.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với VX-745.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với wortmannin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Xr311.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với zanolimumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với Z-100 chiết xuất nước nóng của trực khuẩn lao (*Bacillus tuberculosis)*.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ZK186619.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ZK-304709.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ZM336372.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ZSTK474.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với casopitant.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với netupitant.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với chất đối kháng thụ thể NK-1.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với palonosetron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với aprepitant.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với diphenhydramin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với hydroxyzin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với metoclopramit.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với lorazepam.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với alprazolam.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với haloperidol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với droperidol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dronabinol.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dexamethason.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với metylprednisolon.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với prochlorperazin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với granisetron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ondansetron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dolasetron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với tropisetron.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với filgrastim.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PEG-filgrastim.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với erythropoietin.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với epoetin alfa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với darbepoetin alfa.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với dabrafenib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với trametinib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với vemurafenib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với cobimetnib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LY3009120.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với DNE03.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ATI13387.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ganetespib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với encorafenib.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được

nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với MEK162.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BKM120.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với LEE011.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với BGJ398.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với INC280.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với PLX8394.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với ornatuzumab.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với natitoclax.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với aflibercept.

Thuật ngữ "kết hợp với" chỉ các thành phần, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) cùng với chất khác như pembrolizumab hoặc nivolumab, có thể được bào chế thành chế phẩm riêng lẻ, ví dụ, để phân phối đồng thời, hoặc được bào chế riêng rẽ thành hai hoặc nhiều chế phẩm (ví dụ, kit). Mỗi thành phần có thể được dùng cho đối tượng ở thời điểm khác nhau so với khi dùng thành phần khác; ví dụ, dùng không đồng thời (ví dụ, riêng rẽ hoặc lần lượt) trong khoảng thời gian cho trước. Tuy nhiên, các thành phần riêng rẽ có thể được dùng cho đối tượng theo cách dùng giống hoặc khác nhau (ví dụ, trong đó kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9 được dùng ngoài đường tiêu hoá và paclitaxel được dùng qua đường miệng).

Thử nghiệm và thực nghiệm và sử dụng chẩn đoán

Sáng chế bao gồm phương pháp bất kỳ tạo phức giữa kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế và LAG3 (ví dụ, LAG3 của người hoặc khỉ cynomolgous) bao gồm cho polypeptit LAG3 tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh kháng LAG3 dưới điều kiện thích hợp để gắn kết và tạo phức.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ dưới đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được sử dụng làm chất tinh chế dùng ái lực. Trong quy trình này, kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được cố định trên pha rắn như nhựa sephadex, thủy tinh hoặc agaroza hoặc giấy lọc, sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Kháng thể hoặc mảnh đã cố định được tiếp xúc với mẫu chứa protein LAG3 (hoặc mảnh của nó) để được tinh chế, và sau đó, rửa giá thể

bằng dung môi thích hợp mà sẽ loại bỏ hầu hết nguyên liệu trong mẫu ngoại trừ protein LAG3 gắn kết với kháng thể hoặc mảnh cố định. Cuối cùng, rửa giá thể bằng dung môi tách rửa LAG3 đã gắn kết (ví dụ, protein A). Các kháng thể và mảnh đã cố định này là một phần của sáng chế.

Sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế để xác định phạm vi hoạt hóa tế bào T mà đối tượng cụ thể có hoặc có thể có kháng thể hoặc mảnh. Ví dụ, các phương án của sáng chế bao gồm các phương pháp bao gồm (i) cho tế bào T (ví dụ, tế bào T CD4+) từ đối tượng tiếp xúc với siêu kháng nguyên (ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều siêu kháng nguyên tụ cầu khuẩn (staphylococcus) như SEA, SEB (*Staphylococcus* enterotoxin B), SEC2, SEC3, SED, SEH và/hoặc TSST; và/hoặc bất kỳ một hoặc nhiều siêu kháng nguyên liên cầu khuẩn (streptococcus) như SPE-A, SPE-C, SPE-H và/hoặc SMEZ-2), ví dụ, ở nồng độ 500 pg/ml hoặc hơn, như khoảng 10 ng/ml hoặc 100 ng/ml, có kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh (tùy ý, tế bào T được ủ trước với siêu kháng nguyên (ví dụ, SEB) và kháng thể hoặc mảnh kháng thể trong khoảng 48 hoặc 72 giờ) và (ii) xác định mức độ sản xuất sản phẩm xytokin (ví dụ, TNF-alpha, GM-CSF, IFN-gamma và/hoặc IL-2) của các tế bào T này; trong đó mức độ sản xuất xytokin chỉ ra mức độ hoạt hóa tế bào T khi có kháng thể hoặc mảnh. Các đối tượng có tế bào T mà thể hiện việc sản xuất xytokin (ví dụ, mức độ sản xuất xytokin cao như tăng phụ thuộc kháng LAG3) khi có mặt siêu kháng nguyên và kháng thể được xem là đối tượng tốt nhất để nhận kháng thể hoặc mảnh kháng thể khi điều trị, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh viêm nhiễm. Theo một phương án của sáng chế, đối tượng tốt nhất này được chọn để nhận kháng thể hoặc mảnh. Theo một phương án của sáng chế, đối tượng tốt nhất được dùng lượng kháng thể hoặc mảnh có hiệu quả. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bao gồm bước phân lập tế bào T từ máu đối tượng. Theo một phương án của sáng chế, tế bào T được tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế và pembrolizumab.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất kháng nguyên để tạo kháng thể thứ cấp hữu ích, ví dụ, để thực hiện thẩm tách Western và các thử nghiệm miễn dịch khác được bàn luận trong bản mô tả này. Cụ thể, polypeptit được bộc lộ bao gồm các vùng biến đổi và/hoặc trình tự CDR của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh được bộc lộ ở đây (ví dụ,

4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) và polypeptit này có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể kháng idiotyp để sử dụng trong việc phát hiện đặc hiệu sự có mặt của kháng thể, ví dụ, trong phạm vi điều trị.

Sáng chế bao gồm phương pháp ELISA trên cơ sở tế bào sử dụng kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bao gồm các bước: (i) cho tế bào (ví dụ, tế bào hoặc mô lấy được từ khối u, ví dụ, bao gồm tế bào lympho nghi ngờ biểu hiện LAG3) được cố định vào bề mặt rắn (ví dụ, đĩa đa lỗ) để kiểm tra sự có mặt của LAG3, tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, (ii) tùy ý rửa hỗn hợp để loại bỏ kháng thể kháng-LAG3 hoặc mảnh không gắn kết, (iii) cho kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh tiếp xúc với kháng thể thứ cấp hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đánh dấu, mà gắn kết với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh, (iv) tùy ý rửa phức chất để loại bỏ kháng thể hoặc mảnh không gắn kết và (v) phát hiện sự có mặt của chất đánh dấu trên kháng thể thứ cấp hoặc mảnh; trong đó sự phát hiện chất đánh dấu chỉ ra rằng các tế bào chứa LAG3. Ví dụ, sáng chế bao gồm phương pháp ELISA trên cơ sở tế bào để nhận dạng tế bào LAG3+ trong mẫu khối u.

Sáng chế bao gồm thử nghiệm ELISA (thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym: enzyme-linked immunosorbent assay) kết hợp việc sử dụng kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9).

Ví dụ, phương pháp này bao gồm các bước sau:

(a) phủ nền (ví dụ, bề mặt của giếng (lỗ) trong đĩa đa lỗ, ví dụ, đĩa chất dẻo) bằng kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9);

(b) đặt mẫu cần kiểm tra sự có mặt của LAG3 lên nền (ví dụ, tế bào lấy từ khối u, ví dụ, bao gồm tế bào lympho nghi ngờ biểu hiện LAG3);

(c) rửa đĩa, sao cho các nguyên liệu không gắn kết vào mẫu được loại bỏ;

(d) sử dụng kháng thể được đánh dấu phát hiện được (ví dụ, kháng thể liên kết enzym) cũng đặc hiệu với kháng nguyên LAG3;

(e) rửa nền, sao cho loại bỏ kháng thể đánh dấu không gắn kết;

(f) nếu kháng thể được đánh dấu được liên kết enzym, sử dụng chất hóa học được chuyển hóa bằng enzym thành dấu hiệu (chất đánh dấu) huỳnh quang; và

(g) phát hiện sự có mặt của kháng thể được đánh dấu.

Sự phát hiện dấu hiệu gắn với nền chỉ ra sự có mặt của protein LAG3. Phương pháp ELISA còn có thể được sử dụng để nhận biết tế bào LAG3+ trong mẫu khối u.

Theo phương án khác, kháng thể được đánh dấu hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đánh dấu bằng peroxidaza mà phản ứng với ABTS (ví dụ, axit 2,2'-azino-bis(3-etylbenzthiazolin-6-sulphonic)) hoặc 3,3',5,5'-Tetrametylbenzidin để tạo ra sự thay đổi màu mà có thể phát hiện được. Theo cách khác, kháng thể được đánh dấu hoặc mảnh được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ phát hiện được (ví dụ, ^{3}H) mà có thể được phát hiện bằng máy đếm nhấp nháy khi có chất nhấp nháy.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được sử dụng trong thẩm tách Western hoặc quy trình thẩm tách protein miễn dịch. Quy trình này là một phần của sáng chế và bao gồm, ví dụ:

(1) cung cấp màng hoặc nền rắn chứa mẫu cần kiểm tra sự có mặt của LAG3, ví dụ, tùy ý bao gồm bước chuyển protein từ mẫu cần được kiểm tra sự có mặt LAG3 (ví dụ, từ phân tách điện di trong PAGE hoặc SDS-PAGE của protein trong mẫu) lên màng hoặc nền rắn sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ, thấm chưa khô hoàn toàn (bán khô) hoặc thấm trong bể chứa (ướt)); và cho màng hoặc nền rắn được kiểm tra sự có mặt của LAG3 gắn kết hoặc mảnh của nó tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế.

Màng này có thể ở dạng, ví dụ, màng nitroxenluloza hoặc màng gốc vinyl (ví dụ, polyvinyliden florua (PVDF)) để chuyển (ví dụ, sau khi phân tách điện di trên gel) vào đó protein được kiểm tra sự có mặt của LAG3 trong gel PAGE (điện di trên gel polyacrylamit) không biến tính hoặc gel SDS-PAGE (điện di trên gel natri dodexyl

sulfat polyacrylamit). Trước khi cho màng tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh, màng tùy ý được phong bế, ví dụ, bằng sữa khô không béo hoặc chất tương tự sao cho gắn kết vị trí gắn kết protein không đặc hiệu trên màng.

(2) rửa màng một hoặc nhiều lần để loại bỏ kháng thể kháng LAG3 không gắn kết hoặc mảnh và chất nền không gắn kết khác; và

(3) phát hiện kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết.

Sự phát hiện kháng thể hoặc mảnh gắn kết chỉ ra rằng protein LAG3 có mặt trên màng hoặc chất nền và trong mẫu. Sự phát hiện kháng thể hoặc mảnh gắn kết có thể là nhờ sự gắn kết kháng thể hoặc mảnh với kháng thể thứ cấp (kháng thể kháng globulin miễn dịch) mà được đánh dấu phát hiện được, và sau đó phát hiện sự có mặt của dấu hiệu kháng thể thứ cấp.

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) còn có thể được sử dụng cho hóa mô miễn dịch. Phương pháp này là một phần của sáng chế và bao gồm, ví dụ,

(1) cho mô chứa TIL và tế bào khối u (ví dụ, u hắc sắc tố) cần được kiểm tra sự có mặt của protein LAG3 tiếp xúc với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế; và

(2) phát hiện kháng thể hoặc mảnh trên hoặc trong TIL.

Nếu kháng thể hoặc mảnh của nó được đánh dấu phát hiện được, nó có thể được phát hiện trực tiếp. Theo cách khác, kháng thể hoặc mảnh có thể được liên kết bằng kháng thể thứ hai (thứ cấp) được đánh dấu phát hiện được trong đó, sau đó dấu hiệu (chất đánh dấu) được phát hiện.

Kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó nào đó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể còn được sử dụng để tạo hình ảnh khối u *in vivo*. Phương pháp này bao gồm tiêm kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (như được bàn luận trong bản mô tả này) được đánh dấu phát hiện được, ví dụ, đánh dấu phóng xạ, vào cơ thể bệnh nhân được kiểm tra sự có mặt của khối u

liên quan đến sự biểu hiện LAG3 (ví dụ, biểu hiện LAG3, ví dụ, trên tế bào lympho thâm nhiễm (TIL)), sau đó tạo hình ảnh, ví dụ, hình ảnh hạt nhân, của cơ thể bệnh nhân để phát hiện sự có mặt của kháng thể được đánh dấu hoặc mảnh, ví dụ, ở các vị trí có nồng độ kháng thể hoặc mảnh cao mà được gắn kết với hoặc liên kết với khối u. Sự phát hiện các vị trí này chỉ ra sự có mặt của $LAG3^+$ TIL trong khối u.

Kỹ thuật tạo hình ảnh bao gồm tạo hình ảnh SPECT (chụp cắt lớp phát xạ photon đơn bằng máy tính: single photon emission computed tomography) hoặc tạo hình ảnh PET (chụp cắt lớp phát xạ position: positron emission tomography). Dấu hiệu (chất đánh dấu) bao gồm, ví dụ, iot-123 (^{123}I) và tecnitrat-99m (^{99m}Tc), ví dụ, khi kết hợp với tạo hình ảnh SPECT hoặc ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O hoặc ^{18}F, ví dụ, khi kết hợp với tạo hình ảnh PET hoặc indi-111 (Xem, ví dụ, Gordon *et al.*, (2005) International Rev. Neurobiol. 67:385-440).

Sáng chế đề xuất phương pháp xác định có hay không khối u ở đối tượng nhạy với điều trị bằng kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế bao gồm xác định LAG3 có được biểu hiện hay không trong hoặc trên tế bào lympho thâm nhiễm (TIL) và, nếu xác định được sự biểu hiện này, xác định rằng khối u nhạy với việc điều trị nêu trên. TIL có thể được xác định là biểu hiện LAG3 bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ được thiết lập ở đây, ví dụ, ELISA hoặc tạo hình ảnh *in vivo*. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bao gồm bước thu mẫu mô khối u nêu trên trước khi thực hiện xác định sự biểu hiện LAG3. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, mẫu thu được bằng phẫu thuật, ví dụ, bằng sinh thiết, ví dụ, sinh thiết bằng kim hoặc cắt một phần khối u. Theo một phương án của sáng chế, sự biểu hiện LAG3 được xác định bằng cách cho TIL tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh và phát hiện sự có mặt của kháng thể hoặc mảnh gắn kết với mô hoặc mảnh khối u.

Dược phẩm và cách dùng

Để bào chế dược phẩm hoặc chế phẩm vô trùng của kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9), kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được trộn lẫn với chất mang dược dụng hoặc tá dược. Xem, ví dụ, Remington's

Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984). Dược phẩm này là một phần sáng chế.

Phạm vi của sáng chế bao gồm chế phẩm được sấy khô, ví dụ, đông khô, bao gồm kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm của nó mà bao gồm chất mang dược dụng mà về cơ bản không có nước.

Chế phẩm chứa chất điều trị và chất chẩn đoán có thể được bào chế bằng cách trộn với chất mang dược dụng, tá dược, hoặc chất làm ổn định ở dạng, ví dụ, bột đông khô, huyền phù đặc, dung dịch nước hoặc huyền phù (xem, ví dụ, Hardman, *et al.* (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY).

Sáng chế bao gồm bất kỳ dược phẩm, chứa kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, và PO_4^{2-}, ví dụ, natri phosphat hoặc kali phosphat (ví dụ, khoảng 10 mM), NaCl (ví dụ, khoảng 7,5 mM) và sucroza (ví dụ, khoảng 3%), ví dụ, có độ pH khoảng 7,4 hoặc khoảng 7,3; hoặc NaOAc (ví dụ, khoảng 20 mM), và sucroza (khoảng 7 hoặc khoảng 9%), ví dụ, có độ pH khoảng 5,0.

Độc tính và hiệu quả điều trị của chế phẩm kháng thể hoặc mảnh, được dùng một mình hoặc kết hợp với chất điều trị khác, có thể được xác định bằng quy trình dược tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, ví dụ, để xác định LD_{50} (liều gây chết 50% nhóm) và ED_{50} (liều hiệu quả trong 50% nhóm). Tỷ lệ liều giữa độc tính và hiệu quả điều trị là chỉ số điều trị (LD_{50}/ ED_{50}). Trong các khía cạnh cụ thể, mong muốn các kháng thể thể hiện chỉ số điều trị cao. Dữ liệu thu được từ thử nghiệm nuôi cấy tế bào và nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng để tạo ra phạm vi liều sử dụng cho người. Liều của các hợp chất này tốt hơn là nằm trong phạm vi nồng độ lưu hành mà bao gồm ED_{50} với ít hoặc không có độc tính. Liều có thể khác nhau trong phạm vi này phụ thuộc vào dạng liều được sử dụng và cách dùng.

Theo phương án khác nữa, chất điều trị khác mà được dùng cho đối tượng kết hợp với kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) được dùng cho đối tượng phù hợp với Dược thư tham khảo cho bác sĩ (the Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))).

Dạng dùng có thể khác nhau. Đường dùng bao gồm qua đường miệng, trực tràng, qua niêm mạc, đường ruột, ngoài đường tiêu hóa; trong cơ, dưới da, trong da, dùng trong tủy, tiêm trong nội tủy mạc, não thất trực tiếp, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong mũi, trong mắt, đường xông, bơm, tại chỗ, da, thẩm thấu qua da, hoặc nội động mạch.

Sáng chế đề xuất phương pháp dùng kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm đưa kháng thể hoặc mảnh vào cơ thể đối tượng. Ví dụ, phương pháp bao gồm chích kim tiêm vào cơ thể đối tượng và tiêm kháng thể hoặc mảnh vào cơ thể của đối tượng, ví dụ, vào tĩnh mạch, động mạch, khối u, mô cơ hoặc mô dưới da của đối tượng.

Sáng chế đề xuất đồ chứa chất lỏng (ví dụ, lọ chất dẻo hoặc thủy tinh, ví dụ, với nắp hoặc cột sắc ký, kim ruột rỗng hoặc bơm tiêm) chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9), polypeptit hoặc polynucleotit bất kỳ được nêu ở đây hoặc dược phẩm của nó bao gồm chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất dụng cụ tiêm chứa bất kỳ kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên, polypeptit hoặc polynucleotit được nêu ở đây hoặc dược phẩm của nó. Dụng cụ tiêm là thiết bị đưa chất vào cơ thể bệnh nhân thông qua đường ngoài ruột, ví dụ, tiêm trong cơ, tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch. Ví dụ, dụng cụ tiêm có thể là ống tiêm (ví dụ, được nạp sẵn dược phẩm, như bơm tiêm tự động) mà, ví dụ, bao gồm xylanh hoặc lòng để giữ chất lỏng tiêm (ví dụ, chứa kháng thể hoặc mảnh hoặc dược phẩm của nó), kim để xuyên qua da và/hoặc mạch máu để tiêm chất lỏng; và pittông để đẩy chất lỏng ra khỏi xylanh và đi qua lỗ kim. Theo một phương án của sáng chế, dụng cụ tiêm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế hoặc

dược phẩm của nó là dụng cụ tiêm tĩnh mạch (intravenous-IV). Dụng cụ này chứa kháng thể hoặc mảnh hoặc dược phẩm của nó trong ống thông hoặc giùi chọc/kim mà có thể được gắn vào ống có thể gắn được vào túi hoặc đồ chứa để giữ chất lỏng (ví dụ, muối; hoặc dung dịch truyền lactat bao gồm NaCl, natri lactat, KCl, $CaCl_2$ và tùy ý chứa glucoza) được đưa vào cơ thể bệnh nhân thông qua ống thông hoặc giùi chọc/kim. Kháng thể hoặc mảnh hoặc dược phẩm của nó có thể, theo một phương án của sáng chế, được đưa vào dụng cụ khi giùi chọc và ống thông được lồng vào tĩnh mạch của đối tượng và giùi chọc được lấy khỏi ống thông được lồng vào. Dụng cụ IV có thể, ví dụ, được lồng vào tĩnh mạch ngoại vi (ví dụ, trên bàn tay hoặc cánh tay); tĩnh mạch chủ trên hoặc tĩnh mạch chủ dưới, hoặc trong phạm vi tâm nhĩ phải (ví dụ, IV trung tâm); hoặc vào tĩnh mạch dưới đòn, tĩnh mạch cảnh trong, hoặc tĩnh mạch đùi và, ví dụ, tiến về phía tim cho đến khi nó đạt đến tĩnh mạch chủ trên hoặc tâm nhĩ phải (ví dụ, đường tĩnh mạch trung tâm). Theo một phương án của sáng chế, dụng cụ tiêm là dụng cụ tiêm tự động; bơm tiêm vòi phun tia hoặc bơm truyền bên ngoài. Bơm tiêm vòi phun tia sử dụng vòi hẹp phun chất lỏng áp lực cao đi vào biểu bì để đưa kháng thể hoặc mảnh hoặc dược phẩm của nó vào cơ thể bệnh nhân. Bơm truyền bên ngoài là dụng cụ y tế mà phân phối kháng thể hoặc mảnh hoặc dược phẩm của nó vào cơ thể bệnh nhân với lượng kiểm soát được. Bơm truyền bên ngoài có thể hoạt động bằng điện hoặc cơ học. Các bơm khác vận hành theo các cách khác nhau, ví dụ, bơm ống tiêm giữ chất lỏng trong phần chứa của ống tiêm, và pittông di chuyển được kiểm soát sự phân phối chất lỏng, bơm đàn hồi giữ chất lỏng ở phần chứa quả bóng phồng căng ra được, và áp lực từ thành đàn hồi của quả bóng điều khiển sự phân phối chất lỏng. Trong bơm nhu động, bộ trục ép xuống chiều dài của ống dẻo, đẩy chất lỏng về phía trước. Trong bơm nhiều kênh, chất lỏng có thể được phân phối từ nhiều phần chứa với nhiều tốc độ.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây cũng có thể được dùng bằng dụng cụ tiêm dưới da không kim; như các dụng cụ được bộc lộ trong Patent Mỹ số 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 hoặc 4,596,556. Các dụng cụ không kim này chứa dược phẩm cũng là một phần của sáng chế. Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể còn được dùng bằng cách truyền. Ví dụ về thể cấy và môđun đã biết để dùng dược phẩm bao gồm các đối tượng được bộc lộ trong: Patent Mỹ số 4,487,603, mà bộc lộ bơm vi truyền cấy được để phân phối dược phẩm ở tốc độ kiểm soát được; Patent Mỹ số 4,447,233, mà bộc lộ bơm truyền dược phẩm để phân

phối dược phẩm ở tốc độ truyền chính xác; Patent Mỹ số 4,447,224, mà bộc lộ thiết bị truyền cấy được nhiều dòng để phân phối liên tục dược chất; U.S. Patent. No. 4,439,196, mà bộc lộ hệ thống phân phối dược chất thẩm thấu có nhiều ngăn. Nhiều thể cấy, hệ phân phối và môđun như vậy khác là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các thiết bị này chứa dược phẩm của sáng chế nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo cách khác, có thể dùng kháng thể kháng-LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) ở một vị trí chứ không phải toànthân, ví dụ, thông qua việc tiêm kháng thể hoặc mảnh trực tiếp vào khối u, ví dụ, khối u $LAG3^+$. Ngoài ra, có thể dùng kháng thể hoặc mảnh trong hệ thống phân phối dược chất hướng đích, ví dụ, trong hạt mỡ (liposom) được phủ kháng thể đặc hiệu mô, hướng đích, ví dụ, khối u, ví dụ, khối u $LAG3^+$, ví dụ, được đặc trưng bởi bệnh học miễn dịch. Hạt mỡ sẽ hướng đích và được hấp thụ chọn lọc bởi mô bị bệnh. Phương pháp và hạt mỡ như vậy là một phần của sáng chế sáng chế.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" có nghĩa là việc dùng kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, cho đối tượng có một hoặc nhiều triệu chứng bệnh mà kháng thể kháng LAG3 và mảnh gắn kết kháng nguyên có tác dụng, ví dụ, trong điều trị đối tượng có bệnh ung thư hoặc bệnh lây nhiễm, hoặc bị nghi ngờ mắc bệnh ung thư hoặc lây nhiễm, đối với bệnh mà chất này có hoạt tính điều trị. Thông thường, kháng thể hoặc mảnh được dùng với "lượng có hiệu quả" hoặc "liều có hiệu quả" mà sẽ làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, của bệnh ung thư hoặc lây nhiễm) ở đối tượng hoặc quần thể được điều trị, cho dù bằng cách gây thoái triển hoặc loại trừ các triệu chứng đó hoặc bằng cách ức chế sự tiến triển của các triệu chứng này, ví dụ, triệu chứng bệnh ung thư, như tăng sinh khối u hoặc di căn, bằng mức độ lâm sàng đo được. Lượng có hiệu quả kháng thể hoặc mảnh có thể khác nhau theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi, và thể trọng của bệnh nhân, và khả năng thuốc tạo ra đáp ứng mong muốn ở đối tượng.

Kháng thể (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được bộc lộ ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8,

11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được dùng bằng cách truyền liên tục, hoặc bằng các dùng theo liều, ví dụ, hằng ngày, 1-7 lần một tuần, hằng tuần, hai tuần một lần, hằng tháng, hai tháng một lần, hằng quý, nửa năm, hằng năm, v.v.. Liều có thể được dùng, ví dụ, qua đường trong tĩnh mạch, dưới da, tại chỗ, qua đường miệng, theo đường mũi, trực tràng, tiêm bắp (trong cơ), trong não, trong tủy sống, hoặc bằng cách xông. Liều có hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, là từ khoảng 0,1 mg/kg (thể trọng) đến khoảng 100 mg/kg (thể trọng), ví dụ, để điều trị hoặc ngăn bệnh ung thư hoặc bệnh lây nhiễm. Theo một phương án của sáng chế, liều có hiệu quả để điều trị trong điều kiện y học, trong đó xuất hiện sự biểu hiện quá của LAG3, là liều mà tại đó bão hòa hoàn toàn kháng nguyên LAG3 xuất hiện trong cơ thể đối tượng, ví dụ, trên các tế bào T trong khối u của đối tượng hoặc trong đó có khoảng 10% bão hòa hoặc hơn khoảng 10%.

Việc xác định liều thích hợp được thực hiện bởi bác sỹ, ví dụ, bằng cách sử dụng các thông số hoặc yếu tố đã biết hoặc nghi ngờ trong lĩnh vực này ảnh hưởng đến điều trị. Nhìn chung, khi xác định liều, liều bắt đầu với lượng nào đó ít hơn liều tối ưu và sau đó nó được tăng với lượng nhỏ cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn hoặc tối ưu tương ứng với tác dụng phụ bất kỳ. Các biện pháp chẩn đoán quan trọng bao gồm các biện pháp chẩn đoán triệu chứng của, ví dụ, viêm hoặc mức độ xytokin gây viêm được sản sinh. Nhìn chung, mong muốn rằng loài sinh học mà sẽ được sử dụng có nguồn gốc từ cùng loài với động vật cho mục đích điều trị, nhờ đó làm giảm đến mức nhỏ nhất đáp ứng miễn dịch với thuốc thử. Trong trường hợp đối tượng là người, ví dụ, kháng thể khảm, kháng thể được nhân hóa và kháng thể người hoàn chỉnh có thể mong muốn được. Hướng dẫn lựa chọn liều phù hợp của kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh là có sẵn (xem, ví dụ, Wawrzynczak (1996) antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines và Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies và Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert *et al.* (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom *et al.* (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon *et al.* (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz *et al.* (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh *et al.* (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky *et al.* (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602).

Liệu triệu chứng bệnh giảm bớt có thể được xác định bằng cách xác định lâm sàng bất kỳ thường được bác sỹ hoặc người có hiểu biết trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng hoặc tình trạng tiến triển của triệu chứng bệnh hay không. Trong khi đó một phương án sáng chế (ví dụ, phương pháp điều trị hoặc sản phẩm sản xuất) có thể không có hiệu quả trong việc làm nhẹ triệu chứng bệnh mục tiêu ở tất cả các đối tượng, nên làm giảm nhẹ triệu chứng bệnh mục tiêu ở một số đối tượng mang ý nghĩa thống kê khi được xác định bằng phép thử thống kê đã biết trong lĩnh vực này như phép thử t Student, phép thử chi^2, phép thử U theo Mann và Whitney, phép thử Kruskal-Wallis (H-test), phép thử Jonckheere-Terpstra và phép thử Wilcoxon.

Kit

Sáng chế còn đề xuất kít bao gồm một hoặc nhiều thành phần mà chứa, nhưng không giới hạn ở, kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên, như được bàn luận ở đây (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) kết hợp với một hoặc nhiều thành phần bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất điều trị khác, như được bàn luận ở đây. Kháng thể hoặc mảnh và/hoặc chất điều trị có thể được tạo ra ở dạng chế phẩm tinh khiết hoặc kết hợp với chất mang dược dụng, trong dược phẩm.

Theo một phương án, kit bao gồm kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) hoặc dược phẩm của nó trong một vật chứa (ví dụ, trong lọ thủy tinh hoặc chất dẻo vô trùng) và chất điều trị khác trong vật chứa khác (ví dụ, trong lọ thủy tinh hoặc chất dẻo vô trùng).

Theo phương án khác, kit bao gồm chế phẩm của sáng chế, chứa kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) hoặc dược phẩm của nó kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị được bào chế cùng nhau, tùy ý, trong dược phẩm, trong vật chứa chung duy nhất.

Nếu kit bao gồm dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa cho đối tượng, kit có thể bao gồm dụng cụ để thực hiện việc dùng này. Ví dụ, kit có thể bao gồm một hoặc nhiều kim tiêm dưới da hoặc dụng cụ tiêm tiêm khác như được bàn luận ở trên. Do đó, sáng chế bao gồm kit chứa dụng cụ tiêm và kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, ví dụ, trong đó dụng cụ tiêm bao gồm kháng thể hoặc mảnh hoặc trong đó kháng thể hoặc mảnh là ở trong lọ riêng rẽ.

Kit có thể bao gồm tờ đóng gói đi kèm chứa thông tin liên qua đến dược phẩm và dạng liều trong kit. Nhìn chung, thông tin này hỗ trợ bệnh nhân và bác sỹ khi sử dụng dược phẩm và dạng liều lượng đi kèm hiệu quả và an toàn. Ví dụ, thông tin sau liên quan đến chế phẩm của sáng chế có thể được cung cấp trong tờ đi kèm: dược động học, dược lực học, nghiên cứu lâm sàng, thông số tác dụng, chỉ định và cách sử dụng, chống chỉ định, cảnh báo, biện pháp phòng ngừa, phản ứng có hại, quá liều, đúng liều và cách dùng, cách cung cấp, điều kiện bảo quản thích hợp, tài liệu tham khảo, thông tin về nhà sản xuất/phân phối và thông tin về sáng chế.

Kit chẩn đoán và kit điều trị

Kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế (ví dụ, 4A10, 19E8, 11C9 và/hoặc 22D2; ví dụ, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 và/hoặc Ab9) có thể được cung cấp trong kit, nghĩa là, chế phẩm chất thử (thuốc thử) đóng gói với lượng định trước với hướng dẫn thực hiện thử nghiệm chẩn đoán hoặc phát hiện. Nơi mà kháng thể hoặc mảnh được đánh dấu bằng enzym, kit sẽ bao gồm cơ chất và đồng yếu tố cần cho enzym (ví dụ, tiền cơ chất mà tạo ra màu hoặc huỳnh quang có thể phát hiện được). Ngoài ra, tá dược khác có thể có như chất ổn định, đệm (ví dụ, đệm phong bế hoặc đệm ly giải) và chất tương tự. Lượng tương đối của các chất thử khác nhau có thể khác nhau nhiều để tạo ra các nồng độ trong dung dịch của chất thử mà về cơ bản tối ưu hóa độ nhạy của thử nghiệm. Cụ thể là, chất thử có thể được cung cấp dưới dạng bột khô, được làm đông khô thông thường, bao gồm tá dược mà hòa tan nó sẽ tạo ra dung dịch chất thử có nồng độ thích hợp.

Sáng chế còn đề xuất chất thử và kit chẩn đoán hoặc phát hiện chứa một hoặc nhiều chất thử để sử dụng trong nhiều thử nghiệm phát hiện, bao gồm, ví dụ, thử nghiệm miễn dịch như ELISA (loại kẹp hoặc loại cạnh tranh). Các thành phần của kit

có thể được gắn trước vào nền rắn, hoặc có thể được dùng lên bề mặt của nền rắn khi sử dụng kit. Theo vài phương án của sáng chế, các phương tiện tạo tín hiệu có thể được kết hợp trước với kháng thể hoặc mảnh của sáng chế hoặc có thể cần kết hợp với một hoặc nhiều thành phần, ví dụ, đệm, liên hợp kháng thể-enzym, cơ chất enzym hoặc dạng tương tự, trước khi sử dụng. Kit có thể còn bao gồm chất thử bổ sung, ví dụ, chất phong bế để làm giảm gắn kết không đặc hiệu với bề mặt pha rắn, chất rửa, cơ chất enzym và chất tương tự. Pha rắn có thể ở dạng ống, hạt, hoặc đĩa đa lỗ, vi cầu, hoặc vật liệu khác thích hợp để cố định protein, peptit, hoặc polypeptit. Theo khía cạnh cụ thể, enzym mà có thể xúc tác sự tạo thành sản phẩm phát quang hóa học hoặc sinh màu hoặc khử cơ chất phát quang hóa học hoặc tạo màu là thành phần của chất tạo tín hiệu. Các enzym như vậy đã biết rõ trong lĩnh vực này. Kit có thể bao gồm bất kỳ chất bắt giữ và chất thử phát hiện được mô tả ở đây. Tùy ý, kit có thể bao gồm hướng dẫn để thực hiện phương pháp của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất kit bao gồm kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đóng gói trong vật chứa, như chai hoặc lọ, và còn bao gồm nhãn được gắn vào hoặc được đóng gói với vật chứa, nhãn mô tả thành phần trong vật chứa và cung cấp chỉ định và/hoặc hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng các thành phần trong vật chứa để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, kit để điều trị bệnh ung thư và chứa kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó và chất điều trị khác hoặc vắc xin. Kit có thể tùy ý còn bao gồm ống tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, tiêm tĩnh mạch. Theo khía cạnh khác, kit bao gồm kháng thể kháng LAG3 (ví dụ, kháng thể được nhân hóa như kháng thể đối kháng được nhân hóa) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó và nhãn được gắn với hoặc được đóng gói với vật chứa mô tả cách sử dụng kháng thể hoặc mảnh với vắc xin hoặc chất điều trị khác. Theo khía cạnh khác nữa, kit bao gồm vắc xin hoặc chất điều trị khác và nhãn được gắn với hoặc được đóng gói với vật chứa mô tả cách sử dụng vắc xin hoặc chất điều trị khác với kháng thể kháng LAG3 hoặc mảnh. Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng LAG3 và vắc xin hoặc chất điều trị khác ở trong các lọ riêng biệt hoặc được kết hợp cùng nhau vào cùng dược phẩm.

Như bàn luận ở trên, trong phần điều trị kết hợp, việc dùng đồng thời hai chất điều trị không yêu cầu các chất được dùng tại cùng thời điểm hoặc bằng đường giống nhau, miễn là có sự chồng lắp về khoảng thời gian trong đó các chất tạo ra hiệu quả điều trị của chúng. Việc dùng đồng thời hoặc theo thứ tự được mong đợi, khi là việc dùng trong ngày hoặc tuần khác nhau.

Kit điều trị và phát hiện được bộc lộ ở đây còn có thể được sản xuất mà bao gồm ít nhất một kháng thể, peptit, mảnh gắn kết kháng nguyên, hoặc polynucleotit được bộc lộ ở đây và hướng dẫn sử dụng chế phẩm dưới dạng chất thử phát hiện hoặc chất điều trị. Vật chứa để sử dụng trong kit này thường có thể bao gồm ít nhất một lọ, ống thử, bình, chai, ống tiêm hoặc vật chứa thích hợp khác, mà một hoặc nhiều chế phẩm phát hiện và/hoặc điều trị được đặt trong đó, và tốt hơn là được phân chia thích hợp. Nơi mà chất điều trị thứ hai cũng được cung cấp, kit có thể còn bao gồm vật chứa phân biệt thứ hai mà chế phẩm phát hiện và/hoặc điều trị thứ hai có thể được đặt trong đó. Theo cách khác, nhiều hợp chất có thể được sản xuất trong dược phẩm duy nhất, và có thể được đóng gói trong vật chứa duy nhất, như lọ, bình, ống tiêm, chai, hoặc vật chứa đơn thích hợp khác. Kit được bộc lộ ở đây thường có thể cũng bao gồm phương tiện chứa lọ gói chặt để bán trên thị trường, như, ví dụ, vật chứa chất dẻo đúc phun hoặc đúc thổi trong đó giữ lại lọ. Nơi mà nhãn phóng xạ, chất tạo màu, chất phát sáng hoặc loại nhãn khác phát hiện được hoặc phương tiện phát hiện khác có trong kit, chất dãn nhãn có thể được cung cấp hoặc trong vật chứa giống với chính chế phẩm phát hiện hoặc điều trị, hoặc có thể theo cách khác được đặt ở vật chứa phân biệt thứ hai, trong đó chế phẩm thứ hai này có thể được đặt và phân chia thích hợp. Theo cách khác, chất phát hiện và nhãn có thể được chuẩn bị trong vật chứa duy nhất, và trong hầu hết các trường hợp, kit sẽ thường còn bao gồm phương tiện chứa lọ gói chặt để bán trên thị trường và/hoặc đóng gói và phân phối thuận tiện.

Sáng chế cũng đề xuất thiết bị hoặc dụng cụ để tiến hành phương pháp phát hiện hoặc kiểm tra được mô tả ở đây. Thiết bị này có thể bao gồm khoang hoặc ống trong đó có thể bơm mẫu vào, hệ thống mang chất lỏng tùy ý bao gồm van hoặc bơm để chuyển thẳng dòng mẫu qua thiết bị, tùy ý lọc để tách huyết tương hoặc huyết thanh ra khỏi máu, các ngăn trộn để bổ sung chất bắt giữ hoặc chất phát hiện, và tùy ý thiết bị phát hiện để phát hiện lượng đánh dấu phát hiện thấy gắn với phức hợp miễn dịch chất

bắt giữ. Dòng mẫu có thể là thụ động (ví dụ, bằng ống mao dẫn, thủy tĩnh, hoặc các lực khác mà không cần thao tác tiếp trên thiết bị khi dùng mẫu) hoặc chủ động (ví dụ, bằng cách áp dụng lực sinh ra từ bơm cơ học, bơm điện thẩm, lực ly tâm, hoặc áp lực khí tăng), hoặc bằng cách kết hợp các lực thụ động và chủ động.

Theo các phương án khác, sáng chế còn đề xuất bộ xử lý, bộ nhớ đọc được bằng máy tính, và tiện ích được lưu trong bộ nhớ đọc được bằng máy tính và phù hợp để chạy trên bộ xử lý để thực hiện phương pháp bất kỳ đã mô tả ở đây. Ví dụ về các hệ tính toán thích hợp, môi trường, và/hoặc cấu hình bao gồm máy tính cá nhân, máy chủ, thiết bị cầm tay hoặc xách tay, hệ đa xử lý, hệ vi xử lý, hộp đặt trên nóc tivi, thiết bị điện tử dân dụng được lập trình, mạng PC, máy tính cỡ nhỏ, máy tính cỡ lớn, môi trường tính toán phân tán bao gồm hệ hoặc thiết bị bất kỳ nêu trên, hoặc hệ bất kỳ khác đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Phương pháp chung

Phương pháp tiêu chuẩn trong sinh học phân tử được mô tả trong Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook và Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.,* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Phương pháp tiêu chuẩn cũng có trong Ausbel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, mà mô tả tách dòng ở tế bào vi khuẩn và gây đột biến ADN (Vol. 1), tách dòng ở tế bào động vật có vú và nấm men (Vol. 2), liên hợp glycogen và biểu hiện protein (Vol. 3), và tin sinh học (Vol. 4).

Phương pháp tinh chất protein bao gồm kết tủa miễn dịch, sắc ký, điện di, ly tâm và kết tinh như được mô tả (Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 1*, John Wiley và Sons, Inc., New York). Phép phân tích hóa học, cải biến hóa học, cải biến sau dịch mã, sản xuất protein dung hợp, glycosyl hóa protein được mô tả (xem, ví dụ, Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 2*, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3*, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-

89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391). Việc sản xuất, tinh chế và tạo mảnh kháng thể đa dòng và đơn dòng được mô tả (Coligan, *et al.* (2001) *Current Protcols in Immunology, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, *supra*). Kỹ thuật tiêu chuẩn để xác định đặc trưng tương tác phối tử/thụ thể là có sẵn (xem, ví dụ, Coligan, *et al.* (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 4*, John Wiley, Inc., New York).

Kháng thể đơn dòng, đa dòng, và kháng thể được nhân hóa có thể được sản xuất (xem, ví dụ, Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, *et al.* (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He, *et al.* (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang *et al.* (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-883; Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499; U.S. Pat. No. 6,329,511).

Thay thế cho việc nhân hóa là sử dụng thư viện kháng thể người được bộc lộ (hiển thị) trên thực khuẩn thể hoặc thư viện kháng thể người ở chuột nhắt chuyển gen (Vaughan *et al.* (1996) *Nature* Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez *et al.* (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas *et al.* (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay *et al.* (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin *et al.* (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

Kháng thể chuỗi đơn và kháng thể kép (kháng thể thể hai, diabody) được mô tả (xem, ví dụ, Malecki *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:213-218; Conrath *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:7346-7350; Desmyter *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:26285-26290; Hudson and Kortt (1999) *J. Immunol. Methods* 231:177-189; và U.S. Pat. No. 4,946,778). Kháng thể hai chức năng được đề xuất (xem, ví dụ, Mack, *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025; Carter (2001) *J. Immunol.*

Methods 248:7-15; Volkel, *et al.* (2001) *Protein Engineering* 14:815-823; Segal, *et al.* (2001) *J. Immunol. Methods* 248:1-6; Brennan, *et al.* (1985) Science 229:81-83; Raso, *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272:27623; Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Traunecker, *et al.* (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659; và U.S. Pat. No. 5,932,448, 5,532,210, và 6,129,914).

Kháng thể đặc hiệu kép cũng được cung cấp (xem, ví dụ, Azzoni *et al.* (1998) *J. Immunol.* 161:3493; Kita *et al.* (1999) *J. Immunol.* 162:6901; Merchant *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 74:9115; Pandey *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:38633; Zheng *et al.* (2001) *J. Biol Chem.* 276:12999; Propst *et al.* (2000) *J. Immunol.* 165:2214; Long (1999) *Ann. Rev. Immunol.* 17:875).

Tinh chế kháng nguyên không cần thiết để tạo kháng thể. Các động vật có thể được gây miễn dịch bằng các tế bào mang kháng nguyên quan tâm. Sau đó phân lập tế bào lách từ động vật được gây miễn dịch, và dung hợp tế bào lách với dòng tế bào u tủy để sản xuất tế bào lai (hybridoma) (xem, ví dụ, Meyaard *et al.* (1997) *Immunity* 7:283-290; Wright *et al.* (2000) *Immunity* 13:233-242; Preston *et al.*, *supra*; Kaithamana *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164).

Các kháng thể có thể được liên hợp, ví dụ với phân tử dược chất nhỏ, enzym, hạt mỡ, polyetylen glycol (PEG). Các kháng thể có thể hữu ích trong điều trị, chẩn đoán, kit hoặc mục đích khác, và bao gồm kháng thể được liên hợp, ví dụ, với thuốc nhuộm, đồng vị phóng xạ, enzym, hoặc kim loại, ví dụ, vàng keo (xem, ví dụ, Le Doussal *et al.* (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini *et al.* (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing và Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts *et al.* (2002) *J. Immunol.* 168:883-889).

Phương pháp đếm dòng tế bào (phân tích tế bào theo dòng chảy), bao gồm phân loại tế bào kích hoạt huỳnh quang (fluorescence activated cell sorting -FACS), là có sẵn (xem, ví dụ, Owens, *et al.* (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley và Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry, 2nd ed.*; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Chất huỳnh quang thích hợp để cải biến axit nucleic, bao gồm (đoạn) mồi và đoạn dò axit nucleic, polypeptit, và kháng thể, để sử dụng, ví dụ, làm chất chẩn đoán, là có sẵn (Molecular Probes (2003)

Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO).

Phương pháp tiêu chuẩn về mô học của hệ thống miễn dịch được mô tả (xem, ví dụ, Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology và Pathology*, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, *et al.* (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, *et al.* (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY).

Gói phần mềm và cơ sở dữ liệu để xác định, ví dụ, mảnh kháng nguyên, trình tự dẫn đầu, nếp gấp protein, vùng chức năng, vị trí glycosyl hóa, và sự sắp hàng trình tự, là có sẵn (xem, ví dụ, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742; Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren, *et al.* (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ này nhằm mục đích minh họa sáng chế mà không giới hạn nó. Các chế phẩm và phương pháp nêu trong các ví dụ là một phần của sáng chế.

Ví dụ 1: Tạo kháng thể kháng LAG3 của người.

Để tạo kháng thể kháng LAG3 của người, gây miễn dịch chuột nhắt Balb/C bằng 5ug protein tái tổ hợp gắn đuôi (thẻ) hFc-LAG3 người sử dụng tá dược RIBI và tiêm vào gan bàn chân hai tuần một lần. Lấy máu chuột đã gây miễn dịch và xác định chuẩn độ huyết thanh về gắn kết với tế bào CHOK1 được chuyển nhiễm LAG3 của người sử dụng ELISA trên cơ sở tế bào (được mô tả dưới đây). Chuột với độ chuẩn cao nhất được dùng liều tăng cường cuối bằng protein tái tổ hợp và dẫn lưu hạch bạch huyết kheo được phân lập bốn ngày sau. Tế bào lai được tạo ra bằng cách dung hợp bằng điện tế bào lympho đã phân lập bằng thành phần dung hợp u tủy P3X63-AG8.653 sử dụng hệ dung hợp bằng điện Cytopulse Hybrimmune. Các tế bào dung hợp được đặt trong các đĩa 96 lỗ trong DMEM/F12, 15% BCS, HAT, IL-6, bổ sung OPI, và gentamyxin.

Dịch nổi tế bào lai được thử nghiệm về độ gắn kết với tế bào CHOK1 biểu hiện LAG3 của người và phản ứng chéo với tế bào CHO biểu hiện LAG3 của cynomolgus sử dụng ELISA trên cơ sở tế bào. Tế bào CHO-K1 biểu hiện LAG3 của người và cynomolgus được phủ (cấy ria) vào đĩa nuôi cấy mô 96 lỗ trong 50ul DMEM/F12, BCS 10% và gentamyxin (môi trường CHO-K1). Tế bào được cấy ria ở nồng độ hoặc $2x10^4$ tế bào/lỗ hai ngày trước khi thử nghiệm hoặc ở nồng độ $4x10^4$ tế bào/lỗ một ngày trước khi thử nghiệm. Loại bỏ môi trường khỏi các lỗ trước khi thử nghiệm và bổ sung 50ul dịch nổi tế bào lai. Ủ dịch nổi tế bào lai trong 30-60 phút ở 37°C và rửa 3 lần bằng PBS/Tween 20 0,05% sử dụng quy trình rửa ELISA tế bào trên máy rửa đĩa Biotek EL405x Select CW. Bổ sung 50 microlit kháng thể phát hiện, là kháng thể dê liên hợp HRP kháng IgG chuột nhắt (Southern Biotech cat# 1031-05), ở nồng độ 1:2000 pha loãng trong môi trường CHO-K1 và ủ ở 37°C trong 30-60 phút. Rửa đĩa thử nghiệm như trên và phát triển bằng TMB và dừng bằng dung dịch dừng TMB (KPL cat# 50-85-06). Xác định độ hấp thụ ở bước sóng 450nm-620nm.

Tế bào lai dương tính được tách dòng thêm (tái tạo dòng) bằng cách pha loãng giới hạn hoặc tách dòng thêm bằng cách cấy ria tế bào lai trong môi trường bán rắn và chọn dòng trên ClonePix (Genetix). Cho dòng tách cuối sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy quy mô nhỏ trong môi trường sản xuất tế bào lai không có huyết thanh và được tinh chế bằng cột xoay protein G để xác định thêm đặc điểm. Kháng thể được tinh chế từ các dòng LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10), và LB148.11C9.1C1 (11C9) được xác định đặc điểm thêm và giải trình tự V_H và V_L.

Ví dụ 2: Gắn kết kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 với LAG3 của người và LAG3 của khỉ cynomolgous được biểu hiện trên bề mặt tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc.

Kháng thể chuột kháng LAG3 người được kiểm tra về độ gắn kết với tế bào CHO-K1 biểu hiện LAG3 của người và cynomolgus sử dụng ELISA trên cơ sở tế bào. Tế bào CHO-K1 được phủ (cấy ria) như mô tả ở trên và loại bỏ môi trường trước khi bổ sung mẫu kiểm tra. Kháng thể tinh chế từ dòng LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10), và LB148.11C9.1C1 (11C9) được pha loãng theo bậc trong DMEM/F12, 10% BCS (môi trường CHOK1) và được

bổ sung vào đĩa CHO-K1. Ủ các mẫu ở 37°C trong 30-60 phút và rửa các đĩa ba lần bằng PBS/0,05% Tween-20 sử dụng chương trình rửa tế bào trên máy rửa Biotek như mô tả ở trên. Phát hiện sự gắn kết bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp dê liên hợp HRP kháng IgG chuột (Southern Biotech cat# 1031-05) được bổ sung ở nồng độ pha loãng 1:2000 trong môi trường CHO-K1 và được ủ ở 37°C trong 30-60 phút. Rửa đĩa thử nghiệm và phát triển bằng TMB và dừng bằng dung dịch dừng TMB (KPL cat# 50-85-06). Xác định độ hấp thụ ở bước sóng 450nm-620nm. Đường cong gắn kết đặc trưng cho sự gắn kết với tế bào CHO-K1 nhiễm LAG3 người và cynomolgus được thể hiện trên Fig. 1.

Ví dụ 3: Xác định ái lực gắn kết của kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 với protein tái tổ hợp LAG3 của người.

Hoạt tính liên kết động học của các dòng kháng thể chuột kháng LAG3 người LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, LB148.11C9.1C1và LB145.22D2.E1.1D1 sử dụng protein tái tổ hợp gắn đuôi His-LAG3 người được xác định bằng cộng hưởng plasmon bề mặt sử dụng hệ thống Biacore T200 (Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ). Xấp xỉ 4000 RU kháng thể dê kháng IgG Fc gamma chuột, đặc hiệu mảnh (Jackson ImmunoResearch Catalog #115-006-071, Lot 81313) được cố định thông qua amin gắn kết hóa học lên chip cảm ứng Series S CM4, số mục lục BR-1005-34. Các dòng kháng thể chuột kháng LAG3 người được liệt kê ở trên được tiêm vào khắp bề mặt kháng thể dê cố định kháng chuột ở nồng độ 1 ug/mL để bắt lượng 40 RU. Đệm HBS-EP+ (BR-1006-69) được sử dụng làm (dung dịch) đệm chạy với lưu lượng 30µL/phút.

Nồng độ khác nhau của protein His-LAG3 người trong khoảng từ 0,15 nM đến 18,8 nM, ở lưu lượng 40µL/phút được bơm lên khắp bề mặt kháng thể. Sau mỗi chu kỳ bơm, bề mặt chip Series S CM4 được phục hồi bằng cách sử dụng một mũi tiêm dung dịch Glyxin 10mM độ pH 1,5 trong sáu giây, sau đó bơm dung dịch NaOH 12,5 mM ở lưu lượng 60µL/phút.

Đồ thị cảm biến gắn kết trừ phần đối chứng được sử dụng để phân tích hằng số tỷ lệ liên kết (k_a) và phân ly (k_d), và hằng số phân ly cân bằng K_D. Bộ dữ liệu thu được được làm cho phù hợp với mô hình gắn kết Langmuir (Langmuir Binding Model) 1:1

sử dụng phần mềm đánh giá Biacore T200 (phiên bản 2.0). Bảng 4 tổng kết ái lực của kháng thể chuột kháng LAG3 người với LAG3 của người tái tổ hợp.

Bảng 4: Xác định ái lực của kháng thể chuột kháng LAG3 người với LAG3 của người tái tổ hợp.

ID dòng	ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	K_D (M)
LB145.22D2.E1.1D1	1,39E+07	3,84E-05	2,77E-12
LB148.19E8.G1.1A1	7,43E+06	1,09E-04	1,47E-11
LB148.11C9.1C1	1,31E+06	1,92E-03	1,47E-09
LB148.4A10.1H1	1,25E+06	1,13E-04	9,03E-11

Ngoài ra, Ab6 gắn kết với CD4 của người, mà có liên quan cấu trúc với LAG3, cả hai đều có bốn vùng ngoại bào giống Ig, không được phát hiện bằng BiaCore của FACS khi CD4 được biểu hiện trên tế bào L chuyển nhiễm.

Ví dụ 4: Tác dụng của kháng thể kháng LAG3 lên tế bào 3A9 lai tế bào T chuột biểu hiện LAG3 của người.

Khả năng của kháng thể kháng LAG3 tăng cường sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên được kiểm tra ở phiên bản cải biến của thử nghiệm hoạt hóa tế bào T được mô tả trước đây (Workman *et al.*, (2002) Eur. J. Immunol. 32:2255-2263).

Tế bào lai tế bào T của chuột đặc hiệu HEL peptit$_{48-63}$(3A9) được kích thích bằng dòng tế bào B được tạo xung bằng HEL peptit$_{48-63}$, MHCII$^+$, kiểu đơn (LK35.2) và sự giải phóng IL-2 được xác định dưới dạng kết quả đầu ra đối với sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên. Sự đáp ứng tế bào T 3A9 với tế bào LK35.2 được tạo xung bằng HEL peptit$_{48-63}$ là phụ thuộc liều.

Các dòng tế bào T 3A9 biểu hiện quá mức một cách ổn định LAG3 của người hoặc chuột nhắt được tạo ra bằng cách tải nạp retrovirut. Đã chứng minh rằng MHC2 chuột nhắt trên tế bào LK35.2 có thể gắn kết với cả LAG3 người và chuột nhắt, làm giảm mạnh sức sản xuất IL-2 đặc hiệu kháng nguyên, ở nồng độ hoạt hóa tế bào T gần tối ưu. Hiệu quả tối đa của hoạt tính LAG3 quan sát được khi chuẩn độ HEL peptit$_{48-63}$

ở nồng độ 31,2 nM. Tác dụng ức chế sự biểu hiện quá mức LAG3 không quan sát được khi sử dụng tế bào LK35.2 B được tạo xung với liều peptit cao hơn (tương ứng với >100nM). Xử lý bằng 10 ug/ml kháng thể LAG3 chuột nhắt có sẵn trên thị trường, C9B7W, có khả năng giúp IL-2 đạt tới mức độ của tế bào 3A9 vectơ.

Để xác định hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 trong thử nghiệm này, tế bào T 3A9 biểu hiện quá mức LAG3 chuột nhắt hoặc người (100.000 mỗi lỗ) được xử lý trước bằng kháng thể kháng LAG3 (dãy pha loãng 3 lần từ 10ug/ml) trong 30 phút ở 37°C, và được kích thích bằng tế bào LK35.2 (33.333 mỗi lỗ) được tạo xung trong 30 phút trước khi cùng nuôi cấy bằng HEL peptit$_{48-63}$ 31,2 nM. Sau khi kích thích trong 24 giờ ở 37°C và 5,0% CO_2, xác định sự tiết IL-2 trong dịch nổi nuôi cấy bằng thang cỡ trung bình. Sự ức chế LAG3 bằng kháng thể đối kháng phục hồi chức năng tế bào T dẫn đến sự sản xuất IL-2 theo cách phụ thuộc liều. Việc sản xuất IL-2 đã không được tạo ra khi tế bào 3A9 được xử lý trước bằng kháng thể đối chứng isotyp. Khả năng biểu hiện quá mức LAG3 để ngăn sự tiết IL-2 gắn với việc tạo ra IL-2 sau khi xử lý bằng kháng thể kháng-LAG3 xác nhận thử nghiệm này là công cụ sàng lọc mạnh. Bảng 5 liệt kê EC50 cho việc tạo ra IL-2 sử dụng hệ hLAG3-3A9 cho kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người.

Bảng 5: Kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người kích thích sự sản xuất IL-2 ở hệ tế bào T hLAG3-3A9

ID dòng	EC50 (nM)	EC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	1,06	1,65
LB148.19E8.G1.1A1	1,74	1,83
LB148.11C9.1C1	3,56	4,06
LB148.4A10.1H1	2,83	2,96

Ví dụ 5: Phong bế lớp II LAG3/MHC gắn kết trên tế bào Daudi.

Dòng chuột kháng LAG3 người được kiểm tra về khả năng phong bế sự tương tác hLAG3 với MHC lớp II của người. Các tế bào Daudi (ATCC #CCL-213) được sử dụng là dòng tế bào dương tính với sự biểu hiện MHC lớp II của người. Phong bế tế

bào Daudi bằng 10ug/ml IgG dê trong HBSS và BCS 2% trên đá trong 30 phút và nồng độ $0,5x10^6$ tế bào/mẫu được phân chia vào đĩa đáy V có 96 lỗ và loại bỏ đệm phong bế. Các dòng LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, và LB148.11C9.1C1 được pha loãng theo bậc bắt đầu ở nồng độ 20ug/ml trong HBSS/2% BCS và ủ sơ bộ với 2ug/ml LAG3 người-huFc trong đĩa polypropylen đáy U 96 lỗ ở thể tích cuối là 100ul và ủ trên đá trong 30 phút. Sau khi ủ sơ bộ, hỗn hợp dịch nổi LAG3 người-Fc/tế bào lai được bổ sung vào các tế bào Daudi đã được phong bế và được ủ trong 45 phút trên đá. Tạo viên các tế bào bằng cách ly tâm ở 1200rpm (vòng/phút) và rửa hai lần bằng HBSS/BCS 2%. Phát hiện sự gắn kết LAG3 người-Fc với tế bào Daudi sử dụng liên hợp $F(ab)'_2$ dê kháng IgG người- PE (Southern Biotech Cat#) ở độ pha loãng 1:200 trong 100ul thể tích nhuộm màu và ủ trên đá trong 20 phút. Rửa các tế bào hai lần như đã mô tả ở trên, tái tạo huyền phù trong HBSS/BCS 2% và đọc trên FACSCalibur. Bảng 6 tổng kết IC50 đối với sự phong bế MHC lớp II cho dòng chuột nhắt kháng LAG3 người.

Bảng 6: Kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người phong bế sự tương tác của MHC người lớp II với protein tái tổ hợp LAG3 người-Fc.

ID dòng	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2,10
LB148.19E8.G1.1A1	2,80
LB148.11C9.1C1	2,00
LB148.4A10.1H1	1,90

Ví dụ 6: Đánh giá bốn kháng thể gốc kháng LAG3 người về phản ứng chéo mô trong tập hợp mô người bình thường hội tụ bằng hóa mô miễn dịch.

Phần đông lạnh của tập mô người bình thường (não, tim, thận, gan, phổi, tụy, tuyến yên) được nhuộm màu sử dụng bốn dòng kháng thể kháng LAG3 người (LB148.4A10.1H1 (4A10), LB148.11C9.1C1 (11C9), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB145.22D2. E1.1D1 (22D2)) làm chất thử hóa mô miễn dịch, để sàng lọc hoạt tính tiềm năng không mong muốn của mô. Amiđan người được sử dụng làm đối chứng

nhuộm màu dương tính. IgG2a, IgG1, và IgG2b chuột nhắt, sau đây gọi là các kháng thể "đối chứng isotyp" được chạy đồng thời với dòng kháng LAG3 người tương ứng trên tất cả các mô để đóng vai trò là các mẫu so sánh để đánh giá sự đánh dấu không đặc hiệu.

Thử nghiệm phản ứng chéo hóa mô miễn dịch của các kháng thể 4A10, 11C9, và 19E8 và 22D2 được thực hiện khi chạy riêng rẽ.

Tất cả các bản kính được xem xét bệnh học và dấu hiệu hóa mô miễn dịch được tính điểm trên thang 0-3 (0 = âm tính, +1 = thấp, +2 = vừa phải, +3 = cao). Cường độ nhuộm màu và mẫu hình được so sánh giữa sản phẩm thử nghiệm và chất thử đối chứng isotyp. Sự nhuộm màu sản phẩm thử nghiệm được xem là đáng kể khi cường độ vượt quá đáng kể cường độ của đối chứng isotyp hoặc có sự khác biệt có thể lặp lại về mẫu hình phân bố trong mô.

Bảng 7: Dòng 4A10 kháng Lag3 (5 ug/mL)

Bản kính# Kháng thể	**Nhận diện mô (người)**	**Kháng thể thử nghiệm**	**Isotyp IgG2a**
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D6414 B1 não	+1	+1
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D1106 B1 tim	+1	+1
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D7462 B1 thận	+1	+1
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D7122 B1 gan	+2	+2
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D7092 B1 phổi	+1	+1
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D5425 B1 tuyến tụy	+2, tế bào ngoại tiết	0
Dòng 4A10 kháng Lag3	D5745 B1 tuyến yên	+1	+1

5ug/mL			
Đối chứng dương			
Dòng 4A10 kháng Lag3 5 ug/mL	D7530 B2 amiđan	+2 (đánh dấu phù hợp)	+1

Dấu dương tính của tế bào ngoại tiết tuyến tụy (xấp xỉ 20% tổng số tập hợp có mặt) chỉ thấy trong mẫu được xử lý bằng kháng thể thử nghiệm nhưng giới hạn ở tế bào chất.

Bảng 8: Dòng 11C9 kháng Lag3 (10 ug/mL)

Bản kính# Kháng thể	**Nhận diện mô (người)**	**Kháng thể thử nghiệm**	**Isotyp IgG1**
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D6414 B1 não	+1	+1
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D1106 B1 tim	0	0
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D7462 B1 thận	0	0
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D7122 B1 gan	+1	+2
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D7092 B1 phổi	0	0
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D5425 B1 tuyến tụy	0	0
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D5745 B1 tuyến yên	0	0
Đối chứng dương			
Dòng 11C9 kháng Lag3 10 ug/mL	D7530 B2 amiđan	+2 (Đánh dấu phù hợp)	0

Tất cả dấu hiệu dương tính được chỉ ra trong các bảng (ngoại trừ đối chứng dương) được hiểu là kết hợp giả với quy trình được thực hiện và tương đồng với, hoặc mạnh hơn trong đối chứng isotyp.

Bảng 9: Dòng 19E8 kháng Lag3 (0,5 ug/mL)

Bản kính# Kháng thể	**Nhận diện mô (người)**	**Kháng thể thử nghiệm**	**Isotyp IgG2b**
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D6414 B1 não	+1 (cơ trơn mạch máu)	0
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D1106 B1 tim	+1 (cơ trơn mạch máu)	0
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D7462 B1 thận	+1 (cơ trơn mạch máu)	+1
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D7122 B1 gan	+1 (cơ trơn mạch máu)	+1
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D7092 B1 phổi	0	+1
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D5425 B1 tuyến tụy	+1 (cơ trơn mạch máu)	0
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D5745 B1 tuyến yên	+1 (cơ trơn mạch máu)	0
Đối chứng dương			
Dòng 19E8 kháng Lag3 0,5 ug/mL	D7530 B2 amiđan	+3 (Đánh dấu phù hợp)	+1

Sự đánh dấu không đặc hiệu của cơ trơn mạch máu chỉ quan sát được trong mẫu được xử lý bằng kháng thể thử nghiệm nhưng giới hạn ở cơ tương/tế bào chất.

Bảng 10: Dòng 22D2 kháng Lag3

(10 ug/mL)

Kháng thể	**Nhận diện mô (người)**	**Kháng thể thử nghiệm**	**Isotyp IgG2a**
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D6414 B1 não	+2	+2

Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D1106 B1 tim	+1	+1
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D7462 B1 thận	+2	+2
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D7122 B1 gan	+1	+2
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D7092 B1 phổi	+2	+2
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D5425 B1 tuyến tụy	+1	+1
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D5745 B1 tuyến yên	+2	+2
Đối chứng dương			
Dòng 22D2 kháng Lag3 10 ug/mL	D7530 B2 amiđan	+3 (Đánh dấu phù hợp)	+2

Tất cả dấu hiệu dương tính ở các bảng (ngoại trừ đối chứng dương) được hiểu là kết hợp giả với quy trình được thực hiện và tương đồng với, hoặc mạnh hơn trong đối chứng isotyp.

Tóm lại, dòng 19E8 biểu hiện sự đánh dấu cơ tương tương đối nổi bật của cơ trơn mạch máu trong tất cả mô được xét nghiệm ngoại trừ phổi. Dòng 4A10 biểu hiện hoạt tính hóa mô miễn dịch tế bào chất trong khoảng 20% tế bào tuyến ngoại tiết tụy. Dòng 11C9 và 22D2 chứng minh không có đánh dấu nào vượt quá mức đánh dấu quan sát thấy với đối chứng isotyp.

Ví dụ 7: Sự gắn kết của dòng Lag3 với tế bào T được phân lập từ máu người và khỉ cynomolgous.

Sự gắn kết của dòng mAb Lag3 với tế bào T nguyên thủy được xác định bằng cách sử dụng tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) người và khỉ cynomolgous

(cyno). Thu máu người từ đối tượng cho tại địa phương; thu máu cyno từ Bioreclamation. PBMC được phân lập từ máu tổng số sử dụng phương pháp ly tâm gradien mật độ Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Cat# 17-1440-03) ở 524 x g trong 40 phút. PBMC thu được từ mặt phân cách môi trường:huyết tương và được rửa 2 lần bằng muối đệm phosphat (phosphate buffered saline -PBS). Tế bào hồng cầu còn lại được ly giải bằng cách sử dụng dung dịch ly giải tế bào hồng cầu amoni-clorua-kali (ACK, GIBCO, cat# A10492-010). Kích thích PBMC khỉ Cynomolgus hoặc người (3 $x10^6$/ml) bằng 4 µg/ml PHA (Sigma, L2769) lần lượt trong 48 giờ và 20 giờ. Đối với phân tích đếm dòng tế bào, sử dụng PBMC được hoạt hóa bằng PHA $1x10^6$ mỗi khi nhuộm màu trong 50 µl đệm nhuộm màu FACS (BD, cat# 554657). Dòng mAb Lag3 hoặc đối chứng isotyp tương ứng (bảng 11) được ủ với PBMC người hoặc cyno, sau đó được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể dê kháng IgG chuột nhắt-PE (BD 550589). Kháng thể chuột nhắt kháng CD3 người-xanh nước biển (BD 558124, dòng SP34-2), kháng thể chuột nhắt kháng CD4 người-PerCP (BD 550631, dòng L200), và kháng thể chuột nhắt kháng CD8 người-APC-Cy7 (BD 557834, dòng SK1) được sử dụng làm dấu chuẩn nhận biết kiểu hình. Thực hiện thu mẫu trên máy đếm dòng tế bào LSR II và phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo phiên bản 10.0.6 (Tree Star, Inc.).

Phân tích đếm dòng tế bào chỉ rõ gắn kết với tất cả các dòng Lag3 được phân tích với tế bào T nguyên thủy của người và cyno (dữ liệu thể hiện trên Fig. 2).

Bảng 11: Dòng Lag 3 và đối chứng isotyp được sử dụng trong nghiên cứu

TC31.3E1.C7	28ACM	mlgG2a/K	10mM NaPhosphat, 75mM NaCl, 3% sucroza, pH 7,3
TC31.27F11.C2	64AFW	mlgG1/K	10mM phosphat, 75mM NaCl, 3% sucroza, pH 7,4
KM9.LP1.MAB3	63ADP	mlgG2b/K	20mM NaAxetat, 7% sucroza, pH 5,5

Lag3 nội bộ	Lô #	Isotyp	Pha chế
LB148.19E8.G1.1A1	42AGF	mlgG2b/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% sucroza, pH

			7,4
LB145.22D2.E1.1D1	98AGF	mlgG2a/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% sucroza, pH 7,4
LB148.4A10.1H1	45AGF	mlgG2a/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% sucroza, pH 7,4
LB148.11C9.1C1	47AGF	mlgG1/K	20mM NaAc, 9% sucroza, pH 5,0

Ví dụ 8: Lập bản đồ epitop của kháng thể hLAG3 bằng khối phổ trao đổi Hydro đơteri.

Sự tiếp xúc giữa kháng thể kháng LAG3 và LAG3 của người được xác định bằng cách sử dụng phân tích khối phổ trao đổi hydro đơteri.

Nguyên liệu

- LAG3 người-His:[trình tự dẫn đầu VEGF]-LAG3_H-[His9G]

(LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWG
PRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRL
RLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMD
SGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPD
LLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQ
ERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAG
HLLHHHHHHHHHGGQ) (SEQ ID NO: 447)

- Dòng 22D2 kháng-hLAG3 (kháng thể khảm bao gồm [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VH0/VL0) Geneart) IgG4 S228P / kappa (PX) và khung IgG4 người chứa đột biến S228P làm ổn định vùng bản lề)
- Dòng 11C9 kháng-hLAG3 (chuột nhắt x [LAG3_H] mAb (LB148.11C9.1C1) IgG1 / kappa (HY) / IgG1 chuột nhắt)
- Dòng 4A10 kháng-hLAG3 (chuột nhắt x [LAG3_H] mAb (LB148.4A10.1H1) IgG2a / kappa (HY) / IgG2a chuột nhắt)

Sắc ký lỏng-Khối phổ

Máy đo khối phổ là Thermo Scientific Orbitrap-Velos. Để đo mẫu đánh dấu đơteri, máy đo khối phổ được thiết lập để thu được dữ liệu MS quét đầy đủ trong bẫy ion theo quỹ đạo ở công suất phân giải 60.000, số đếm ion mục tiêu 1E6 và thời gian bơm ion tối đa 500 mili giây. Để thu được dữ liệu MS/MS đối với việc xác định peptit, máy đo khối phổ được thiết lập để thu được phổ quét đầy đủ ở công suất phân giải 60.000 sau đó là mười phổ MS/MS phụ thuộc dữ liệu trong bẫy ion.

Hệ thống sắc ký lỏng là Waters nanoAcquity dùng cho gradien cột phân tích và bơm không đổi Waters 515 dùng cho phân giải và nạp mẫu. Đối với việc phân giải và nạp mẫu, sử dụng đệm axetonitril 2% và axit trifloaxetic 0,05% ở lưu lượng 80 ul/min. Đối với gradien phân tích, đệm là đệm A) axit formic 0,1% trong nước và đệm B) axit formic 0,1% trong axetonitril.

Gradien là ở 40ul/min từ B 2% đến B 36% trong 10 phút, sau đó rửa bằng B 80% trong 1,5 phút và cân bằng ở B 2% trong 3 phút. Sau đó cột được rửa bằng cách tuần hoàn gradien giữa B 2% và 80%, ba lần với 1 phút ở mỗi bước, sau đó cân bằng lần cuối ở B 2% trong 5 phút. Cột bắt giữ (bẫy) là cột Guard Waters Vanguard C18 BEH 1,7um và cột phân tích là cột Waters C18 BEH300, 1,7um 1x50mm.

Xử lý mẫu để đánh dấu đơreri đã được thực hiện bởi hệ thống Leaptec H/D-X PAL. Khay mẫu đánh dấu được thiết lập đến nhiệt độ 25°C, khay dập tắt được đặt ở 1,5°C và bẫy và buồng chứa cột phân tích được thiết lập đến 1,5°C. Cột pepsin cố định (Porosyme Immobilized Pepsin 2,1 x 30mmm, Life Technologies) được giữ ở bên ngoài buồng cột ở nhiệt độ trong phòng.

Đánh dấu đơteri

Đối với các dòng kháng thể 22D2 và 11C9, hLAG3-His (113 pmol/ul) được trộn với thể tích bằng nhau của kháng thể (55 pmol/ul) hoặc, dưới dạng đối chứng không gắn kết, PBS ở độ pH 7,6. Mẫu gắn kết kháng thể và đối chứng không gắn kết được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm đánh dấu. Đối với 4A10, kháng thể (30 pmol/ul) được trộn với hLAG3-His ở tỷ lệ 2:1 v/v. Các bước tiếp theo là giống hệt nhau đối với tất cả các mẫu.

Để đánh dấu đơteri các mẫu, 2ul mẫu được trộn với 25ul PBS trong đơteri oxit pD 7,6. Các thời điểm đánh dấu là 30, 300, 3000 hoặc 9000 giây. Sau thời gian thiết

lập, 25ul hỗn hợp đánh dấu được bổ sung vào 40ul đệm dập tắt lạnh (Ure 8M, TCEP 100mM, dodexylmaltosit 0,02%). Mẫu đã được dập tắt được ủ ở 1,5°C trong 2 phút. Sau đó bơm 55ul vào buồng làm mát cột nơi mà mẫu được đi qua cột pepsin và peptit thu được được nạp lên trên cột bắt giữ. Sau ba phút, gradien phân tích và máy đo khối phổ được khởi động.

Mẫu được đơteri hóa hoàn toàn được tạo ra bằng cách ủ 2ul hLAG3 với 108ul đệm biến tính được đơteri hóa (Ure 4M, TCEP 100mM, DDM 0,01% trong đơteri oxit 99,5%). Mẫu được ủ ở 37°C qua đêm. Sau đó, bơm trực tiếp 55 ul vào buồng cột và thu dữ liệu như trên đây.

Phân tích dữ liệu

Dữ liệu LC-MS/MS thu được của mẫu không được đánh dấu và được tìm kiếm trước khi đánh dấu đơteri để xác nhận sự phân giải thành công protein và tạo ra danh mục peptit. Dữ liệu được tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu sử dụng Proteome Discoverer 1.4 và giải thuật tìm kiếm SEQUEST HT (ThermoFisher Scientific). Cơ sở dữ liệu protein được sử dụng là trình tự LAG3 người-His được liên kết với cơ sở dữ liệu nấm men *Saccharomyces cerevisiae*.

Dữ liệu MS từ thử nghiệm đánh dấu đơteri được xử lý bằng HDExaminer (Sierra Analytics). Khối lượng và thời gian lưu giữ được chọn bằng phần mềm đối với mỗi peptit được xác nhận một cách thủ công.

Kết quả

Các gốc LAG3 của người được bảo vệ bằng kháng thể 22D2, 4A10 và 11C9, khi được gắn kết với protein LAG3, được minh họa trên Fig. 3, 4(a-c) và 5 (a-b).

Ví dụ 9: KinExA (trên cơ sở) tế bào

Ái lực của kháng thể LAG3 đối với LAG3 được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm loại trừ động học trên cơ sở tế bào (Kinetic Exclusion Assay-KinExA). KinExA tế bào có thể được sử dụng để xác định ái lực của phân tử đối với thành phần liên kết trên bề mặt tế bào (Rathanaswami *et al.* Analylitical Biochemistry 373(1): 52-60 (2008); Xie *et al.* J. Immunol. Methods 304 (1-2): 1-14 (2005)). Trong trường hợp này, tế bào BaF/3 được chuyển nhiễm ổn định với protein LAG3 người và khỉ cynomolgus. Tế bào đã được chuyển nhiễm hoặc dòng tế bào đối chứng BaF/3 gốc

được sinh trưởng đến mật độ 1,7 x 10^6 đến 3,2 x 10^6 tế bào trên mỗi ml ở 37°C, 120 RPM, CO_2 5%, trong môi trường RPMI 1640 1X với FBS 10%, IL-3 10 ng/ml. puromyxin 5 µg/ml. Cô các tế bào, trộn với 15 pM hoặc 150 pM kháng thể trong môi trường nuôi cấy tế bào và ủ trong 24 đến 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong khi quay ở tốc độ 20 đến 30 RPM. Các tế bào có mặt ở nồng độ đỉnh 2 x 10^7 tế bào trên ml (tế bào chuyển nhiễm BaF/3 gốc hoặc LAG3 khỉ cynomolgus) hoặc 1 X 10^7 tế bào trên ml (tế bào chuyển nhiễm LAG3 của người) và được pha loãng theo bậc 2 lần, 18 nồng độ. Các tế bào được tạo viên và kháng thể tự do trong dịch nổi được đo bằng cách sử dụng thiết bị KinExA 3200 (Sapidyne, Idaho, USA). Thiết bị gắn kết kháng thể tự do với hạt polymetyl metacrylat (Sapidyne) mà được phủ kháng thể F(ab')$_2$ dê kháng Fcγ người (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Pennsylvania, USA). Kháng thể trên các hạt được đánh dấu bằng 1,5 µg/ml kháng thể dê kháng (Fab')$_2$ người liên hợp với Alexa Fluor® 647 (Jackson ImmunoResearch Laboratories), được rửa và đọc tín hiệu huỳnh quang toàn bộ bằng máy KinExA™ 3200. Dữ liệu từ nồng độ 15 pM và 150 pM của mỗi kháng thể được đồng thời vẽ đường cong thực nghiệm bằng cách sử dụng phần mềm KinExA™ Pro n-Curve Analysis phiên bản 4.0.11 (Sapidyne).

Bảng 12: Đo ái lực bằng KinExA.

	K_D của LAG3 của người		**K_D của LAG3 của khỉ cynomolgus**	
	K_D (pM)	**n**	**K_D (pM)**	**n**
22D2 khảm	3	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	6	2	25	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	10	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	11	2	16	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2	3	12	3

Ví dụ 10: Tác dụng của kháng thể kháng LAG3 lên tế bào 3A9 lai tế bào T chuột biểu hiện LAG3 của người.

Khả năng của kháng thể kháng LAG3 tăng cường sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên được kiểm tra trong phiên bản cải biến của thử nghiệm hoạt hóa tế bào T được mô tả trước đây (Workman *et al.*, Eur. J. Immunol. 32:2255-2263 (2002)).

Tế bào lai tế bào T của chuột nhắt đặc hiệu HEL peptit$_{48-63}$ (3A9) được kích thích bằng dòng tế bào B được tạo xung bằng HEL peptit$_{48-63}$, MHCII^{+}, kiểu đơn (LK35.2) và sự giải phóng IL-2 được xác định dưới dạng kết quả đầu ra đối với sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên. Sự đáp ứng tế bào T 3A9 với tế bào LK35.2 được tạo xung bằng HEL peptit$_{48-63}$ là phụ thuộc liều.

Các dòng tế bào T 3A9 biểu hiện quá mức một cách ổn định LAG3 của người hoặc chuột nhắt được tạo ra bằng cách tải nạp retrovirut. Đã chứng minh rằng MHC2 chuột nhắt trên tế bào LK35.2 có thể gắn kết với cả LAG3 người và chuột nhắt, làm giảm mạnh sức sản xuất IL-2 đặc hiệu kháng nguyên, ở nồng độ hoạt hóa tế bào T gần tối ưu. Hiệu quả tối đa của hoạt tính LAG3 quan sát được khi chuẩn độ HEL peptit$_{48-63}$ ở nồng độ 31,2 nM. Tác dụng ức chế sự biểu hiện quá mức LAG3 không quan sát được khi sử dụng tế bào B LK35.2 được tạo xung với liều peptit cao hơn (tương ứng với >100nM). Xử lý bằng 10 ug/ml kháng thể LAG3 chuột nhắt có sẵn trên thị trường, C9B7W, có khả năng giúp IL-2 đạt tới mức độ của tế bào 3A9 vectơ.

Để xác định hiệu quả của kháng thể kháng LAG3 trong thử nghiệm này, tế bào T 3A9 biểu hiện quá mức LAG3 chuột nhắt hoặc người (100.000 mỗi lỗ) được xử lý trước bằng kháng thể kháng LAG3 (pha loãng theo bậc 3 lần từ 10ug/ml) trong 30 phút ở 37°C, và được kích thích bằng tế bào LK35.2 (33.333 mỗi lỗ) được tạo xung trong 30 phút trước khi cùng nuôi cấy bằng HEL peptit$_{48-63}$ 31,2 nM. Sau khi kích thích trong 24 giờ ở 37°C và 5,0% CO_2, xác định sự tiết IL-2 trong dịch nổi nuôi cấy bằng thang cỡ trung bình. Sự ức chế LAG3 bằng kháng thể đối kháng làm phục hồi chức năng tế bào T dẫn đến việc sản xuất IL-2 theo cách phụ thuộc liều. Việc sản xuất IL-2 đã không được tạo ra khi tế bào 3A9 được xử lý trước bằng kháng thể đối chứng isotyp. Khả năng biểu hiện quá mức LAG3 để ngăn sự tiết IL-2 gắn với việc tạo ra IL-2 sau khi xử lý bằng kháng thể kháng LAG3 xác nhận thử nghiệm này là công cụ sàng lọc mạnh. Bảng 13 liệt kê EC50 cho việc tạo ra IL-2 sử dụng hệ hLAG3-3A9 cho kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người và kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa.

Bảng 13: Kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người kích thích sự sản xuất IL-2 ở hệ tế bào T hLAG3-3A9

Kháng thể	Phạm vi EC50, nM (n)
LB145.22D2.E1.1D1	1,06-1,65 (2)
LB148.19E8.G1.1A1	1,74-1,83 (2)
LB148.11C9.1C1	3,56-4,06 (2)
LB148.4A10.1H1	2,83-2,96 (2)
22D2 khảm	0,69-1,91 (5)
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	0,57-1,07 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	0,45-1,27 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	0,47-1,01 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	0,72-1,08 (6)

Ví dụ 11: Phong bế LAG3/MHC lớp II gắn kết lên tế bào Daudi.

Dòng kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người và kháng thể kháng LAG3 được nhân hóa được kiểm tra về khả năng của chúng phong bế sự tương tác hLAG3 với MHC lớp II của người. Tế bào Daudi (ATCC #CCL-213) được sử dụng là dòng tế bào dương tính đối với sự biểu hiện MHC lớp II của người. Tế bào Daudi được phong bế bằng 10ug/ml IgG dê trong HBSS và BCS 2% trên đá (băng) trong 30 phút và $0,5x10^6$ tế bào/mẫu được phân chia vào khay đáy V 96 lỗ và loại bỏ đệm phong bế. Các dòng LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, và LB148.11C9.1C1 và hu22D2 VH6/VL3, hu22D2 VH6/VL3 N55Q, hu22D2 VH6/VL3 N55S, hu22D2 VH6/VL3 N55D, và 22D2 khảm được pha loãng theo bậc bắt đầu ở nồng độ 20ug/ml trong HBSS/2% BCS và được ủ sơ bộ với 2ug/ml LAG3 người-huFc hoặc LAG3

người-huFc được biotinyl hóa trong đĩa polypropylen đáy U 96 lỗ ở thể tích cuối 100ul và được ủ trên đá trong 30 phút. Sau khi ủ sơ bộ, hỗn hợp kháng thể LAG3 người-Fc/kháng thể được bổ sung vào tế bào Daudi đã phong bế và được ủ trong 45 phút trên đá. Các tế bào được tạo viên bằng cách ly tâm ở tốc độ 1200rpm và rửa hai lần bằng HBSS/2% BCS. Sự gắn kết LAG3 người-Fc với tế bào Daudi được phát hiện bằng cách sử dụng thể liên hợp F(ab)'$_2$ dê kháng IgG người-PE (Southern Biotech Cat#) ở tỷ lệ 1:200 đối với huLAG3-huFc không liên kết hoặc pha loãng ở tỷ lệ 1:500 streptavidin-PE đối với huLAG3-huFc được biotinyl hóa trong 100ul thể tích nhuộm màu và được ủ trên đá trong 20 phút. Các tế bào được rửa hai lần như mô tả ở trên, tái tạo huyền phù trong HBSS/2% BCS và đọc trên máy FACSCalibur. Bảng 14 tổng kết IC50 đối với sự phong bế MHC lớp II đối với dòng kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người.

Kháng thể kháng LAG3 người được nhân hóa (VH6/VL3, VH6/VL3 N55D, VH6/VL3 N55Q, VH6/VL3 N55S, và 22D2 khảm) được kiểm tra về khả năng phong bế sự tương tác hLAG3 với MHC lớp II của người như được mô tả ở trên. LAG3 người-huFc được biotinyl hóa được sử dụng và việc phát hiện sử dụng streptavidin-PE.

Bảng 14: Kháng thể chuột nhắt kháng LAG3 người phong bế sự tương tác của MHC người lớp II với protein tái tổ hợp LAG3 người-Fc.

Kháng thể	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2,1
LB148.19E8.G1.1A1	2,8
LB148.11C9.1C1	2,0
LB148.4A10.1H1	1,9
22D2 khảm	2,5
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	2,6
Hu22D2 VH6/VL3 N55S	2,1

(Ab 7)	
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2,4
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	2,5

Ví dụ 12: Sự gắn kết của dòng Lag3 với tế bào T được phân lập từ máu người và khỉ cynomolgous.

Sự gắn kết của dòng mAb LAG-3 với tế bào T nguyên thủy được đánh giá bằng cách sử dụng tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) của người và khỉ cynomolgous (cyno). Thu máu người từ đối tượng cho tại địa phương; thu máu cyno từ Bioreclamation. PBMC được phân lập từ máu tổng số sử dụng phương pháp ly tâm gradien mật độ Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Cat# 17-1440-03) ở 524 x g trong 40 phút. PBMC thu được từ mặt phân cách môi trường:huyết tương và được rửa 2 lần bằng muối đệm phosphat (phosphate buffered saline -PBS). Tế bào hồng cầu còn lại được ly giải bằng cách sử dụng dung dịch ly giải tế bào hồng cầu amoni-clorua-kali (ACK, GIBCO, cat# A10492-010). Kích thích PBMC khỉ Cynomolgus hoặc người (3 $x10^6$/ml) bằng 4 µg/ml PHA (Sigma, L2769) lần lượt trong 48 giờ và 20 giờ. Đối với phân tích đếm dòng tế bào, sử dụng PBMC được hoạt hóa bằng PHA $1x10^6$ mỗi khi nhuộm màu trong 50 µl đệm nhuộm màu FACS (BD, cat# 554657). Dòng mAb Lag3 hoặc đối chứng isotyp tương ứng được ủ với PBMS người hoặc cyno, sau đó được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể dê kháng IgG chuột nhắt-PE (BD 550589). Kháng thể chuột nhắt kháng CD3 người-xanh nước biển (BD 558124, dòng SP34-2), kháng thể chuột nhắt kháng CD4 người-PerCP (BD 550631, dòng L200), và kháng thể chuột nhắt kháng CD8 người-APC-Cy7 (BD 557834, dòng SK1) được sử dụng làm dấu chuẩn nhận biết kiểu hình. Thực hiện thu mẫu trên máy đếm dòng tế bào LSR II và phân tích dữ liệu bằng phần mềm FlowJo phiên bản 10.0.6 (Tree Star, Inc.).

Phân tích đếm dòng tế bào chỉ rõ sự gắn kết của tất cả kháng thể kháng LAG3 được phân tích với tế bào T nguyên thủy của người và cyno. EC_{50} đối với gắn kết với tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ của người và cynomolgus được xác định đối với kháng thể

22D2 được nhân hóa và được tổng kết trong bảng 15. Dữ liệu thể hiện 3 đối tượng cho ở người và 3 đối tượng cho ở cynomolgus sau khi kích thích bằng 4ug/ml PHA trong 40 giờ trước khi nhuộm màu.

Bảng 15: EC_{50} gắn kết với tế bào $CD4^+$ và $CD8^+$ T người và khỉ cynomolgus.

	(EC50, pM)			
	LAG-3 người		LAG-3 khỉ cynomolgus	
	$CD4^+$	**$CD8^+$**	**$CD4^+$**	**$CD8^+$**
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	57	49	35	41
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	39	33	30	30
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	41	35	27	31

Ví dụ 13: Hiệu quả của việc điều trị bằng kháng thể kháng LAG-3 người +/- điều trị bằng kháng PD-1 đến việc sản sinh IL-2 trong PBMC của người được kích thích bằng SEB.

Thử nghiệm tế bào T sơ cấp của người- Thử nghiệm đầu tiên đã kiểm tra chức năng phong bế LAG3 một mình hoặc kết hợp với kháng PD-1 để tăng sản xuất IL-2 bằng tế bào T sau sự hoạt hóa SEB của PBMC người (Fig. 7). Trung hòa hoạt tính LAG3, duy nhất và khi có mặt của kháng PD-1, dẫn đến việc sản xuất IL-2 được tăng cường. Các ví dụ về việc đếm cỡ trung bình IL-2 từ 2 đối tượng cho qua chuẩn độ liều của kháng thể kháng LAG3 được thể hiện. Việc sản xuất IL-2 được tăng cường Hu22D2 trong PBMC được kích thích bằng SEB bằng 1,54 lần (phạm vi 1,15-2,36 lần, n=8) so với đối chứng isotyp và kết hợp với kháng PD1 bằng 1,45 lần (phạm vi 1,15-2,36 lần, n=4 ở 10 hoặc 0,3μg/ml của kháng PD-1) so với chỉ kháng PD-1 cộng với đối chứng isotyp. Chỉ duy nhất Hu22D2 hoặc kết hợp với kháng PD-1, đã thể hiện hoạt tính tương đương với kháng thể kháng LAG3 chuẩn. Hu2D2 là Ab6. α-PD-1 là kháng

thể đơn dòng IgG4 người hoàn chỉnh kháng PD1 người. Kháng LAG3 chuẩn là kháng thể đơn dòng IgG4 người kháng LAG3 người hoàn chỉnh mà gắn kết với vòng phụ của LAG3 người.

Ví dụ 14: Hiệu quả của điều trị hu22D2 +/- kháng PD-1 đến sự sản sinh IFN-gamma và TNFα ở PBMC người được kích thích bằng MLR.

Hệ MLR cũng được sử dụng cho thử nghiệm hoạt tính hu22D2 ở tế bào T sơ cấp. PBMC người được kích thích bằng tế bào đuôi gai đơn nhân từ đối tượng cho khác nhau, gây ra sự hoạt hóa tế bào T do sự không phù hợp MHC. Sự đáp ứng có độ biến đổi cao trong phần tử cho quan sát được trong thử nghiệm này. Tuy nhiên, dữ liệu sơ bộ mà chứng minh rằng sự trung hòa hoạt tính LAG3, một mình và khi có mặt của kháng PD-1, tăng cường hoạt hóa tế bào T ở hai trong số ba đối tượng cho, như được đánh giá bởi sự sản sinh IFN-γ và TNF-α (Fig. 8). Hu2D2 là Ab6.

Ví dụ 15: Phân tích dược động học và dược lực học của kháng thể kháng LAG3 ở khỉ cynomolgouss.

Dữ liệu dược động học và dược lực học của kháng thể Ab6 ở khỉ cynomolgouss được đánh giá. Quy trình bao gồm việc chăm sóc và sử dụng động vật trong nghiên cứu đã được xem xét và phê chuẩn. Trong suốt nghiên cứu, việc chăm sóc và sử dụng động vật được tiến hành phù hợp với nguyên tắc trong hướng dẫn của Hiệp hội đánh giá và cấp phép cho sự chăm sóc động vật trong phòng thí nghiệm (the Association for Assessment và Accreditation of Laboratory Animal Care -AAALAC), Đạo luật về bảo vệ động vật, Danh sách phương pháp chết êm ái của Hiệp hội thú y Mỹ (the American Veterinary Medical Association-AVMA), và Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật trong phòng thí nghiệm của Viện nghiên cứu động vật trong phòng thí nghiệm (the Institute for Laboratory Animal Research -ILAR).

25 khỉ cynomolgus đực tự nhiên có nguồn gốc từ Trung Quốc (4,0 – 7,0 kg tại thời điểm dùng liều) được sử dụng. Động vật được quan sát hai lần mỗi ngày. Ngoài ra, các động vật được quan sát ở mỗi thời điểm lấy máu. Thể trọng được ghi nhận một lần trước khi dùng liều.

Trong nghiên cứu, năm con đực được chuyển vào 5 nhóm. Các động vật trong tất cả các nhóm được ùng 5 liều thử nghiệm hoặc sản phẩm IV đối chứng thông qua

tĩnh mạch đầu trong 10 phút. Các liều trong các nhóm là 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg và 30 mg/kg. Mẫu dược động học được rút ở tất cả các động vật trong ngày 1: trước khi dùng liều và 15 phút và 1, 4, 8, 24 (ngày 2), 48 (ngày 3) và 96 (ngày 5) giờ sau khi dùng liều. Mẫu cũng được thu vào ngày 8: trước khi dùng liều và 1, 8, 24 (ngày 9), 48 (ngày 10), 120 (ngày 13) và 168 (ngày 15) giờ sau khi dùng liều. Tất cả các mẫu được xử lý huyết tương, bảo quản đông lạnh ở -70°C ± 10°C đến khi phân tích. Mẫu dược lực học được rút ở tất cả các động vật vào ngày 1: trước khi dùng liều và 15 phút và 1, 4, 8, 24 (ngày 2), 48 (ngày 3) và 96 (ngày 5) giờ sau khi dùng liều. Mẫu cũng được thu vào ngày 8: trước khi dùng liều và 1, 8, 24 (ngày 9), 48 (ngày 10), 120 (ngày 13) và 168 (ngày 15) giờ sau khi dùng liều. Tất cả các mẫu được xử lý huyết tương, bảo quản đông lạnh ở -70°C ± 10°C đến khi phân tích.

Kháng thể tổng số và tự do (kháng thể không gắn kết và gắn kết một phần) được đánh giá bằng hai thử nghiệm khác nhau, thử nghiệm phổ dụng và thử nghiệm bắt kháng nguyên tương ứng. Dữ liệu từ các đánh giá này được nêu trên Fig. 9 (Kết quả thử nghiệm bắt kháng nguyên) và Fig. 10 (Kết quả thử nghiệm phổ dụng). Độ thanh thải và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định ở mỗi mức liều được ước định và lập thành bảng trong bảng 16 (thử nghiệm bắt kháng nguyên) và 17 (thử nghiệm phổ dụng). Sự khác nhau giữa các thông số thanh thải kháng thể và thể tích phân bố chứng minh rằng một phần của kháng thể Ab6 gắn với đích của nó ở đối tượng khỉ cynomolgous.

Bảng 16: Thử nghiệm bắt giữ kháng nguyên LAG3 – Độ thanh thải của kháng thể Ab6 và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vss) ở các liều khác nhau.

Liều (mg/kg)	Độ thanh thải (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
0,03	6,8	76,4
0,3	0,48	75,5
1	0,45	95,3
10	0,33	72,3
30	0,29	63,6

Số liệu bắt giữ kháng nguyên phát hiện thấy kháng thể tự do trong mẫu. Số liệu bắt giữ kháng nguyên này (không được thể hiện) chứng minh sự chênh lệch 23 lần về độ thanh thải trong khoảng liều nghiên cứu (0,003 mg/kg – 30 mg/kg) (Bảng 16).

Bảng 17: Thử nghiệm kháng thể tổng số - Độ thanh thải của Ab6 và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vss) ở các liều khác nhau.

Liều (mg/kg)	Độ thanh thải (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
0,03	0,94	47
0,3	0,36	48,9
1	0,33	56,1
10	0,26	60,9
30	0,26	66,5

Dữ liệu về kháng thể tổng số phát hiện kháng thể tổng số trong mẫu. Dữ liệu kháng thể tổng số này (Fig. 9) chứng minh sự khác nhau 3,6 lần về độ thanh thải trên phạm vi liều nghiên cứu (0,003 mg/kg – 30 mg/kg) (Bảng 17).

Nồng độ tổng số của Ab6 ở khỉ cynolmolgous ở các liều 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg và 30 mg/kg theo thời gian đã được đánh giá. Dữ liệu từ việc đánh giá này được nêu trên Fig. 10. Khi liều tăng, sự thanh thải của kháng thể từ các đối tượng giảm. Số liệu nồng độ chuẩn hóa liều của Ab6 theo thời gian được nêu trên Fig.11. Ở thời điểm muộn hơn, sau khi dùng Ab6 liều lớn IV thứ hai, mất sự tiếp xúc chỉ ra tính sinh miễn dịch tiềm năng chống lại kháng thể.

Sự thanh thải kháng thể Ab6 qua trung gian đích LAG3 quan sát được khi nồng độ kháng thể quan sát được ở đối tượng là khỉ theo thời gian. Mô hình PK hai ngăn với các thông số thanh thải (Vmax, Km) tuyến tính và phi tuyến tính được phát triển để mô tả profin nồng độ theo thời gian đối với Ab6. Các dữ liệu này được nêu trên Fig. 12.

Tất cả tài liệu tham khảo ở đây được kết hợp bằng cách tham chiếu đến cùng phạm vi như mỗi công bố riêng lẻ, mục cơ sở dữ liệu (ví dụ, Genbank sequences hoặc GeneID entries), đơn sáng chế, hoặc patent, được chỉ định cụ thể và riêng biệt để kết

hợp bằng cách tham chiếu. Việc kết hợp để tham khảo này được dự tính bởi Chủ đơn, theo 37 C.F.R. §1.57(b)(1), đề cập đến mỗi và mọi công bố riêng lẻ, mục cơ sở dữ liệu (ví dụ, Genbank sequences or GeneID entries), đơn sáng chế, hoặc patent, mỗi trong số đó được xác nhận theo 37 C.F.R. §1.57(b)(2), ngay cả nếu sự trích dẫn này không liên quan trực tiếp đến tình hình chuyên môn được kết hợp để tham khảo. Việc bao gồm tình hình chuyên môn được kết hợp để tham khảo, nếu có, trong bản mô tả không làm suy giảm tình trạng kết hợp để tham khảo nói chung theo cách bất kỳ. Việc trích dẫn tài liệu tham khảo ở đây không nhằm mục đích chấp nhận tài liệu tham khảo là tình trạng kỹ thuật thích hợp, cũng không chấp nhận các nội dung hoặc ngày của các tài liệu hoặc công bố này.

Sáng chế không bị hạn chế về phạm vi ở các phương án cụ thể được mô tả ở đây. Thay vào đó, nhiều cải biến của sáng chế bổ sung vào được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả ở trên và hình vẽ đi kèm. Những cải biến này được mong đợi nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Phần mô tả trên đây được xem là đủ để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện sáng chế. Các cải biến khác nhau của sáng chế bổ sung vào phần mô tả này và được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhờ phần mô tả nêu trên và nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu protein Gen hoạt hóa tế bào lympho-3 (Lymphocyte Activation Gene-3: LAG3) ở người chứa:

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNX$_1$GGTIYX$_2$QKFX$_3$X$_4$ (SEQ ID NO: 446),

trong đó,

X$_1$= D, N, S hoặc Q

X$_2$= A hoặc S

X$_3$= Q hoặc K

X$_4$= E hoặc G; và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

2. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu LAG3 ở người chứa:

(1)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc

(2)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc

(3)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc

(4)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35); hoặc

(5)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 454); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

3. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 2, trong đó chứa:

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);

CDR-L2 chứa trình tự axit amin: GASNLES (SEQ ID NO: 39); và

CDR-L3 chứa trình tự axit amin: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40); và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa:

CDR-H1 chứa trình tự axit amin: DYNVD (SEQ ID NO: 33);

CDR-H2 chứa trình tự axit amin: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457); và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

4. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm 3, trong đó

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116.

5. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó chứa:

(1)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 106; hoặc

(2)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 108; hoặc

(3)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 110; hoặc

(4)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 112; hoặc

(5)

miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 122.

6. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó chứa:

(1)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 106; hoặc

(2)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108; hoặc

(3)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110; hoặc

(4)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 112; hoặc

(5)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 114; hoặc

(6)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116; hoặc

(7)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; hoặc

(8)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 120; hoặc

(9)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122.

7. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu LAG3 ở người chứa:

(1)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và có ít

nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 106, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 106; hoặc

(2)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 108, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 108; hoặc

(3)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 110, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 110; hoặc

(4)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 112, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 112; hoặc

(5)

globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126, và

globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin của các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 122, và có ít nhất 90% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 122.

8. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm 4 hoặc 7, trong đó độ đồng nhất trình tự ít nhất là 95%.

9. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên là kháng thể.

10. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được nhân hóa.

11. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các axit amin 21-131 của SEQ ID NO: 126 và miền biến đổi chuỗi nặng chứa các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116.

12. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm 11, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên chứa globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116.

13. Kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116 và vùng hằng định IgG4 của người với đột biến S228P theo hệ thống EU.

14. Kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116 và vùng hằng định IgG4 của người.

15. Kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116.

16. Kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116.

17. Kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116.

18. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được biểu hiện từ tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc.

19. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên được glycosyl hóa bằng

một hoặc nhiều glycan liên kết N của CHO là G0-F, G1-F, G2-F, G0, G1, G2 hoặc Man5.

20. Chế phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và kháng thể kháng PD-1.

21. Chế phẩm chứa kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 116, và pembrolizumab.

22. Chế phẩm chứa kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116, và pembrolizumab.

23. Chế phẩm chứa kháng thể bao gồm hai globulin miễn dịch chuỗi nặng và hai globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, trong đó mỗi globulin miễn dịch chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 21-238 của SEQ ID NO: 126 và mỗi globulin miễn dịch chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong các axit amin 1-119 của SEQ ID NO: 116 và vùng hằng định IgG4 của người với đột biến S228P theo hệ thống EU, và pembrolizumab.

24. Chế phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

25. Dụng cụ tiêm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 24.

26. Polynucleotit mã hóa bất kỳ trong số chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19.

27. Vectơ chứa polynucleotit theo điểm 26.

28. Tế bào chủ chứa kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên, polynucleotit hoặc vectơ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và 26-27.

29. Phương pháp sản xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 bao gồm các bước:

a. nuôi cấy tế bào chủ chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên trong môi trường nuôi cấy trong điều kiện thuận lợi để biểu hiện polynucleotit; và

b. tùy ý, thu hồi kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên từ tế bào chủ và/hoặc môi trường nuôi cấy.

30. Phương pháp theo điểm 29, trong đó tế bào chủ là tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc.

31. Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết đặc hiệu LAG3 ở người là sản phẩm thu được của phương pháp theo điểm 29 hoặc 30.

1/19

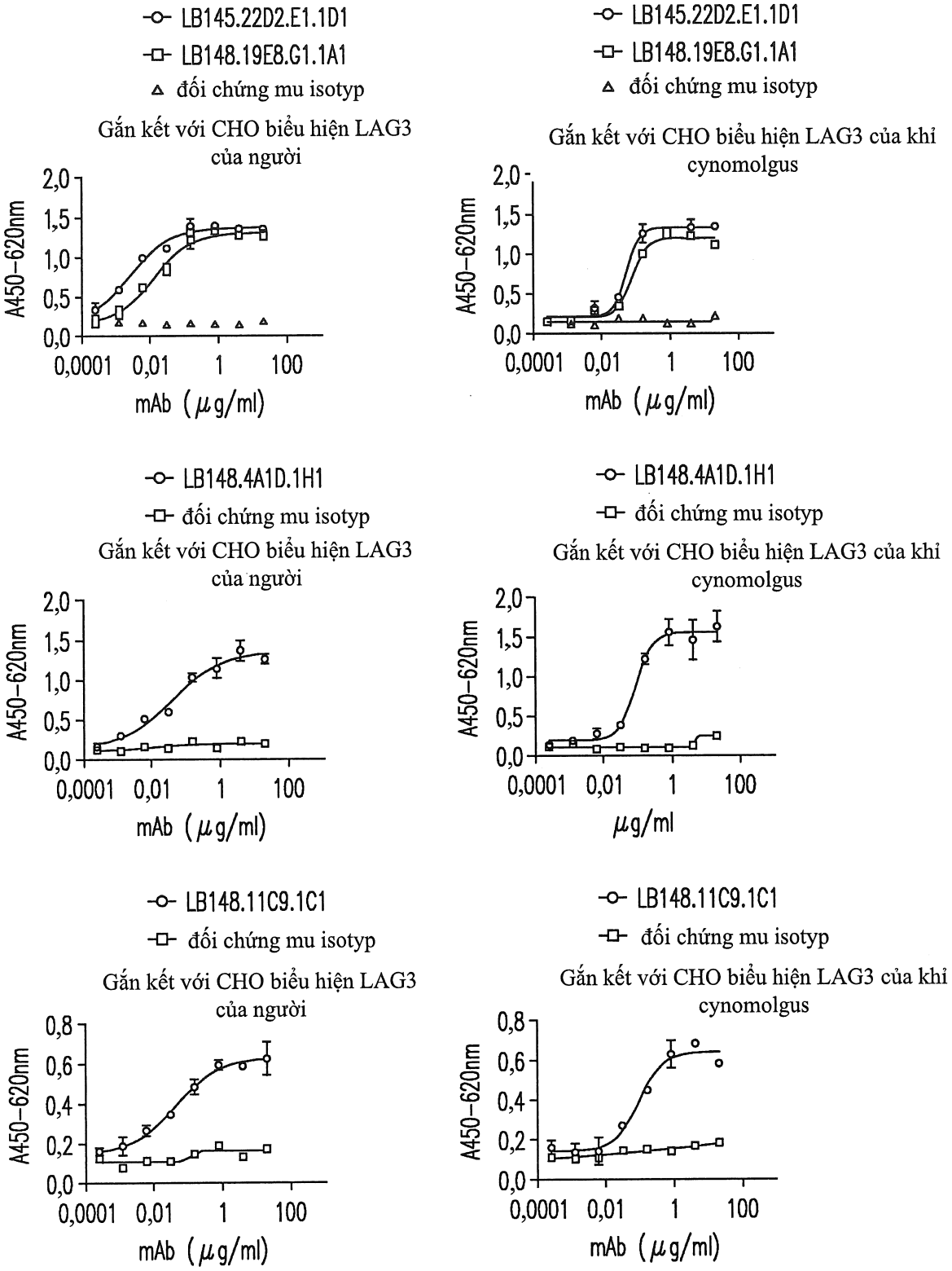

LB145.22D2.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của người
A450-620nm
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,0001
0,01
1
100
mAb (µg/ml)
LB145.22D2.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgus
A450-620nm
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,0001
0,01
1
100
mAb (µg/ml)
LB148.4A1D.1H1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của người
A450-620nm
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,0001
0,01
1
100
mAb (µg/ml)
LB148.4A1D.1H1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgus
A450-620nm
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,0001
0,01
1
100
µg/ml
LB148.11C9.1C1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của người
A450-620nm
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0,0001
0,01
1
100
mAb (µg/ml)
LB148.11C9.1C1
đối chứng mu isotyp
Gắn kết với CHO biểu hiện LAG3 của khỉ cynomolgus
A450-620nm
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0,0001
0,01
1
100
mAb (µg/ml)

FIG.1

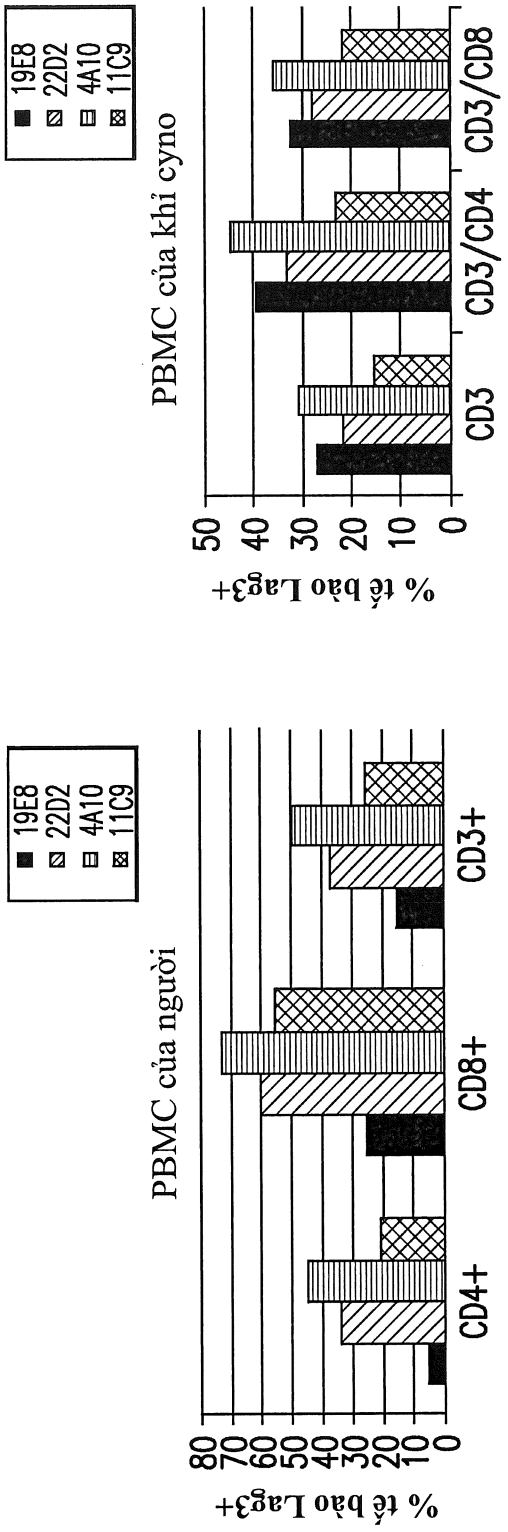

19E8
22D2
4A10
11C9
PBMC của khỉ cyno
% tế bào Lag3+
0
10
20
30
40
50
CD3
CD3/CD4
CD3/CD8
19E8
22D2
4A10
11C9
PBMC của người
% tế bào Lag3+
0
10
20
30
40
50
60
70
80
CD4+
CD8+
CD3+

FIG.2

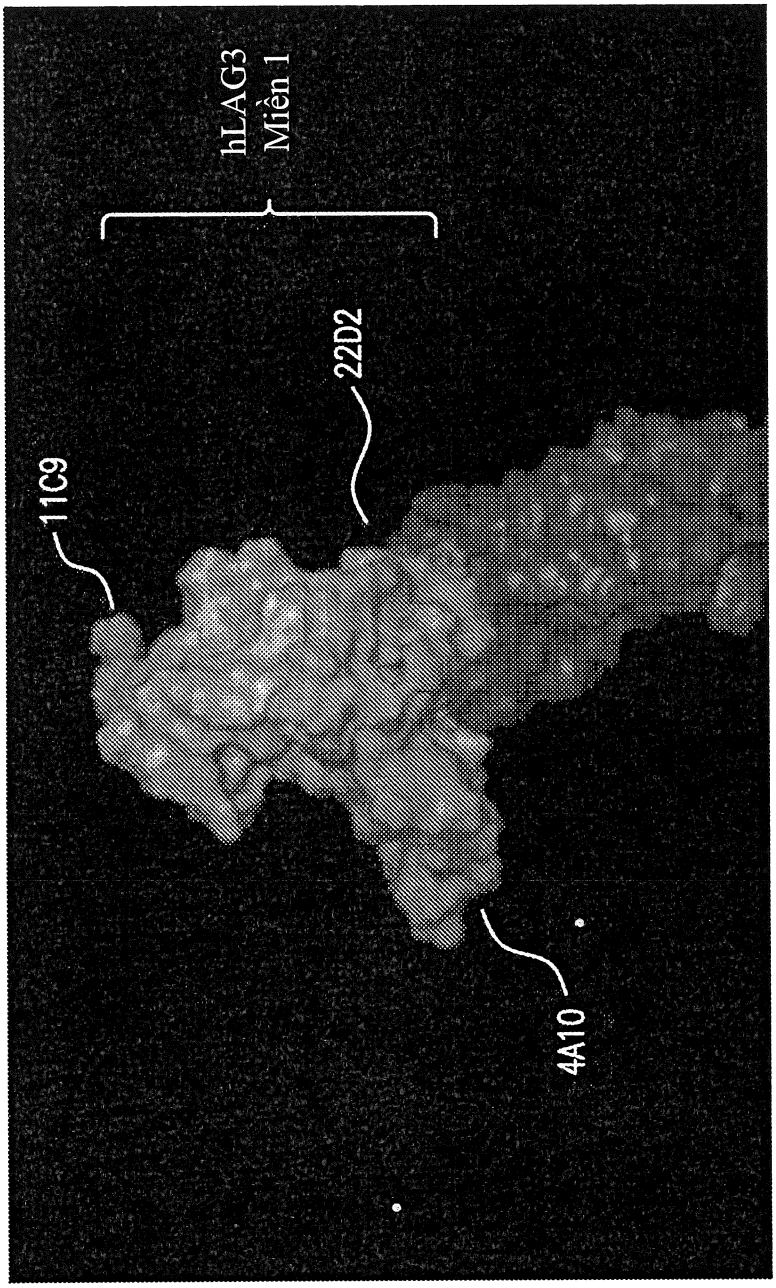


FIG.3

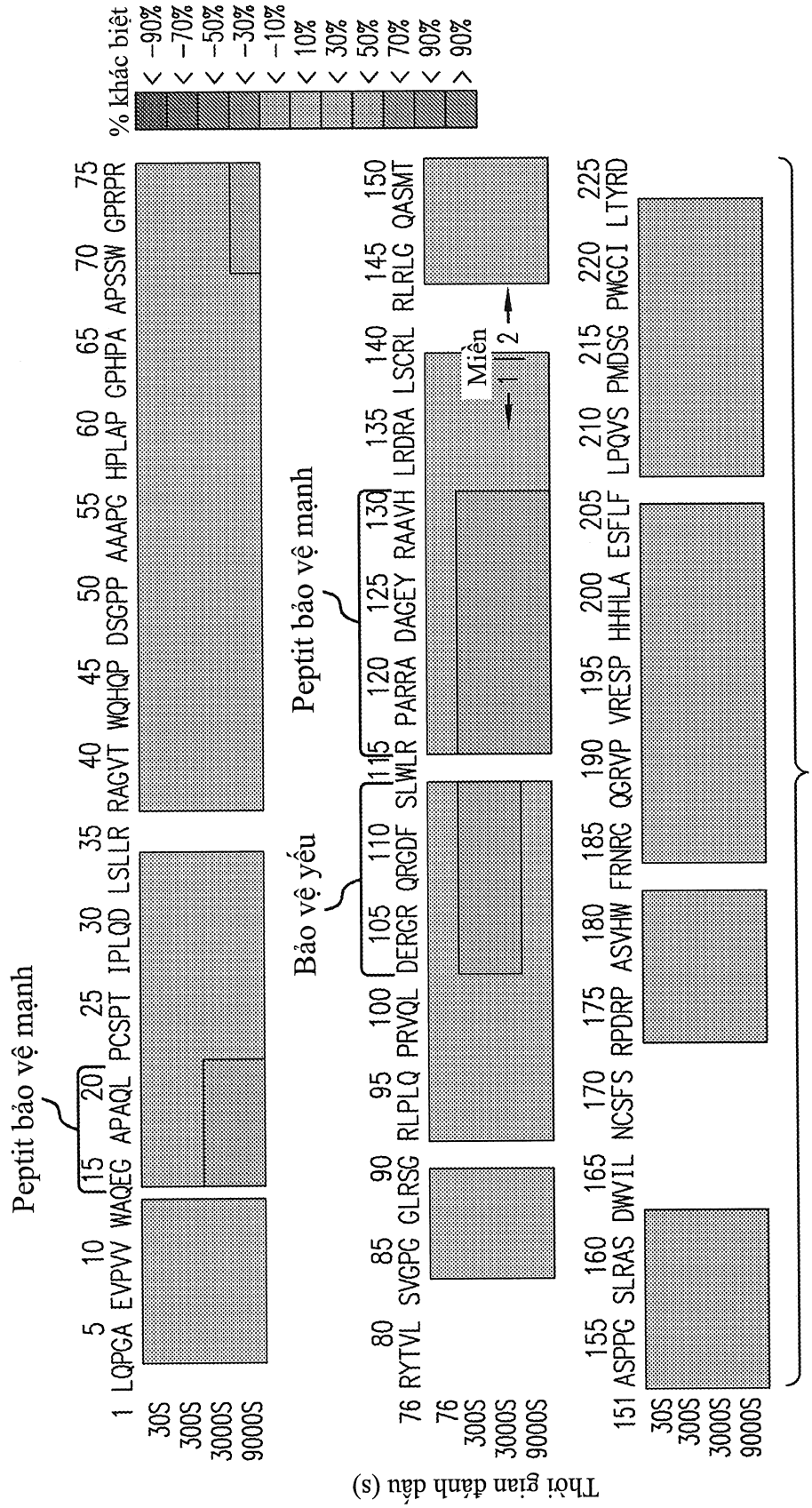

% khác biệt
< −90%
< −70%
< −50%
< −30%
< −10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
Peptit bảo vệ mạnh
Bảo vệ yếu
Peptit bảo vệ mạnh
Miền 1
Miền 2
Thời gian đánh dấu (s)
30S
300S
3000S
9000S
Tiếp tục trên Fig.4A-1

FIG.4A

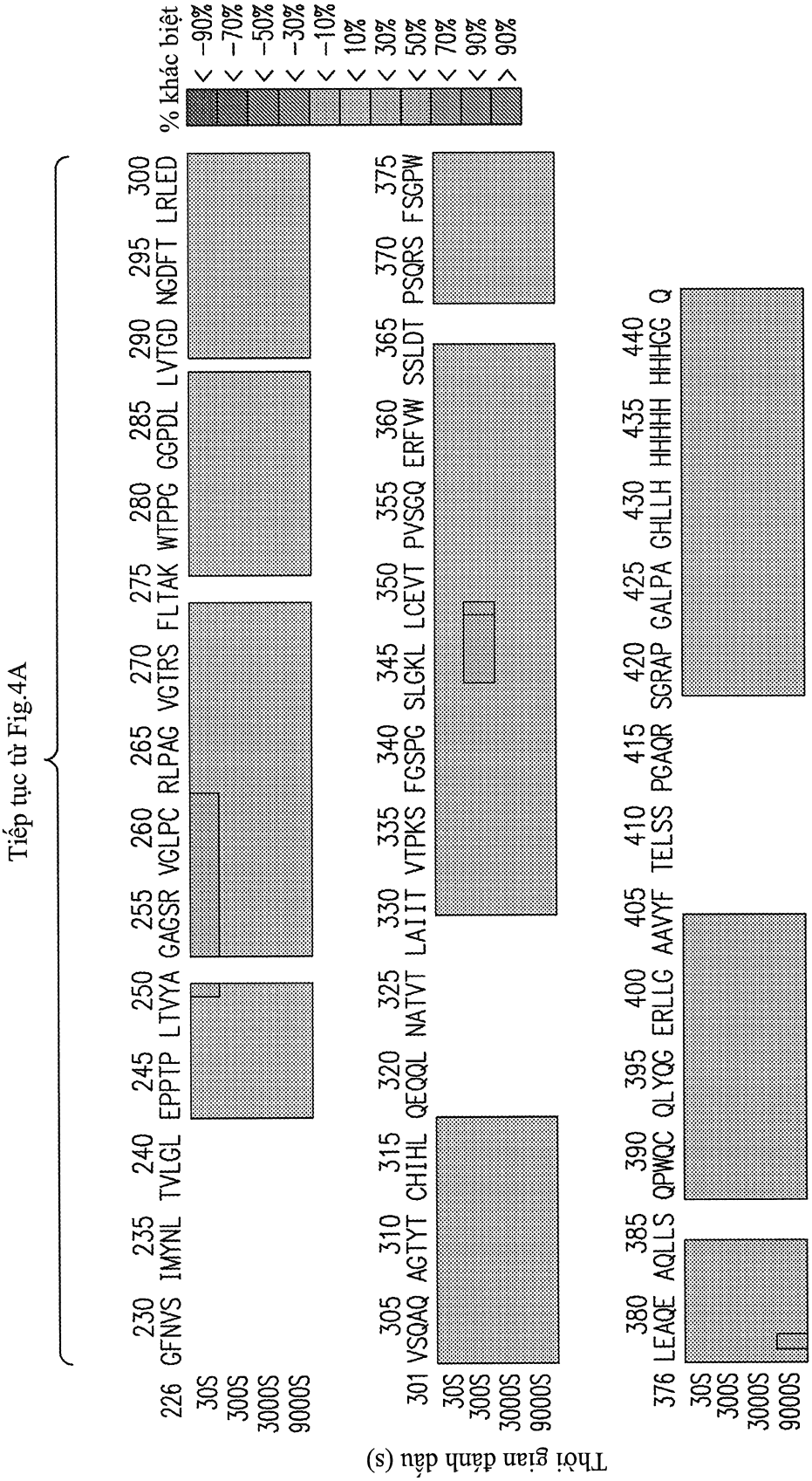

% khác biệt
< −90%
< −70%
< −50%
< −30%
< −10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
Tiếp tục từ Fig.4A
Thời gian đánh dấu (s)
30S
300S
3000S
9000S

FIG.4A-1

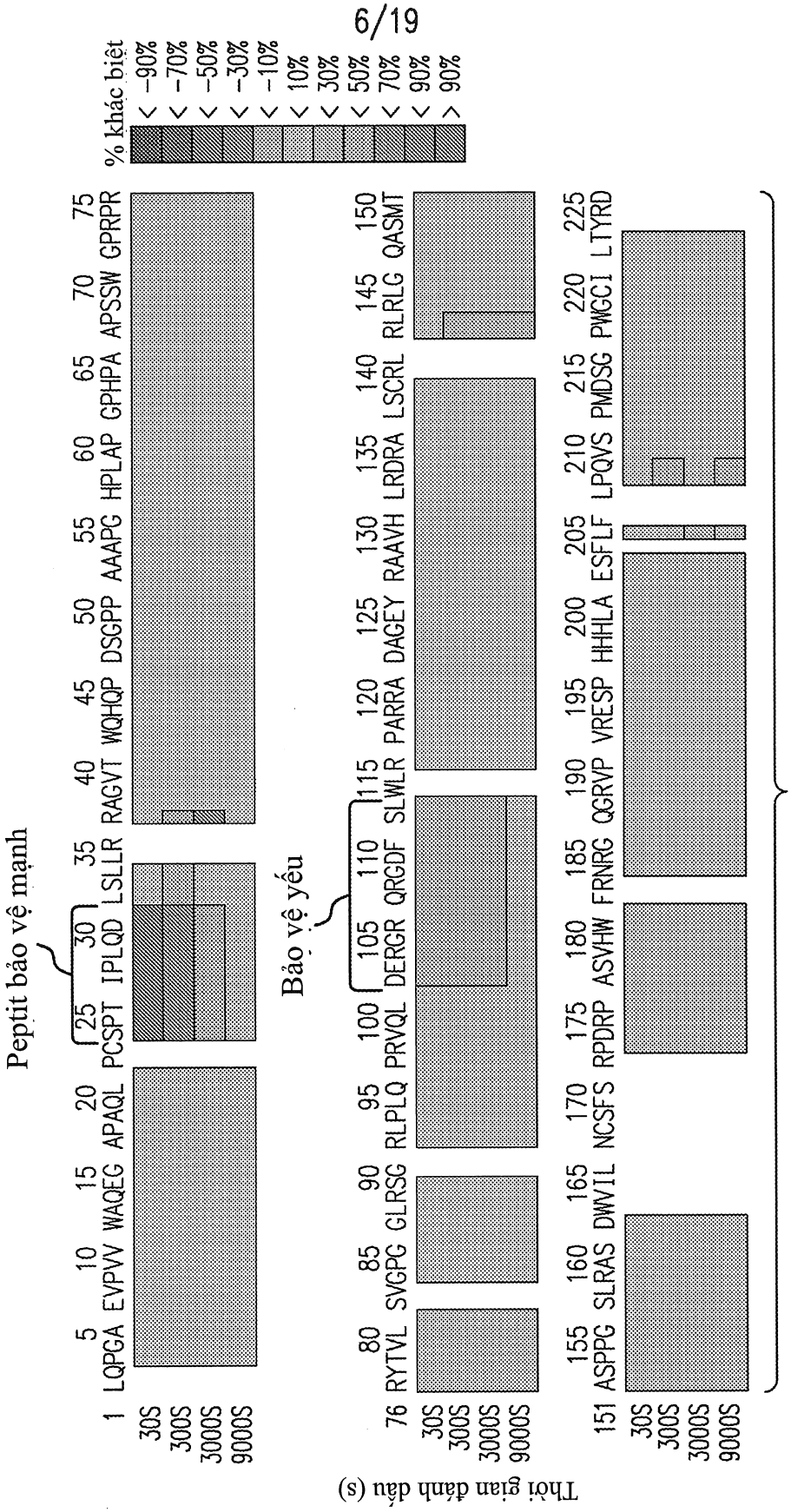

% khác biệt
< −90%
< −70%
< −50%
< −30%
< −10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
Peptit bảo vệ mạnh
Bảo vệ yếu
Thời gian đánh dấu (s)
30S
300S
3000S
9000S
Tiếp tục trên Fig.4B-1

FIG.4B

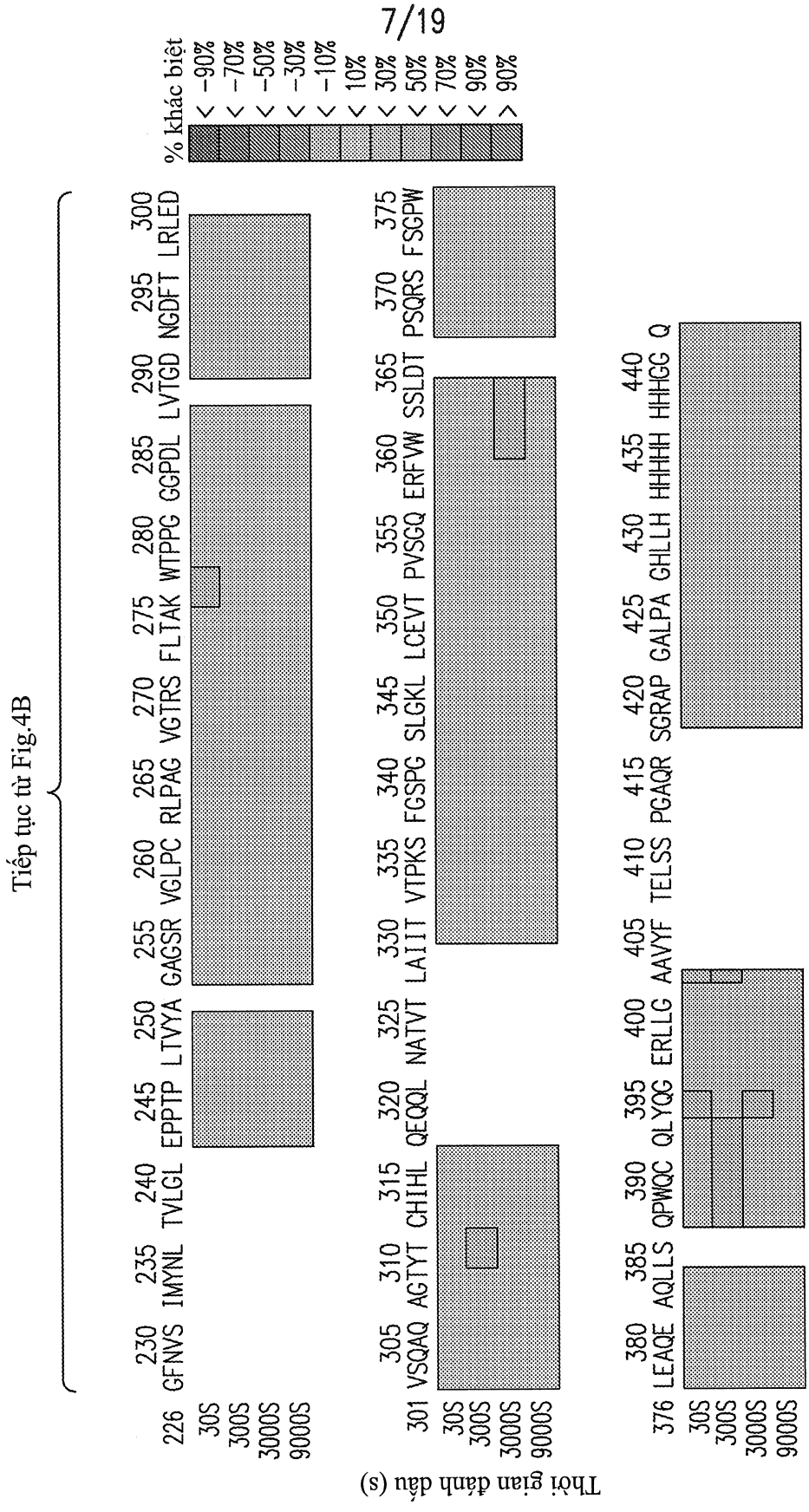

% khác biệt
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
Tiếp tục từ Fig.4B
Thời gian đánh dấu (s)
30S
300S
3000S
9000S

FIG.4B-1

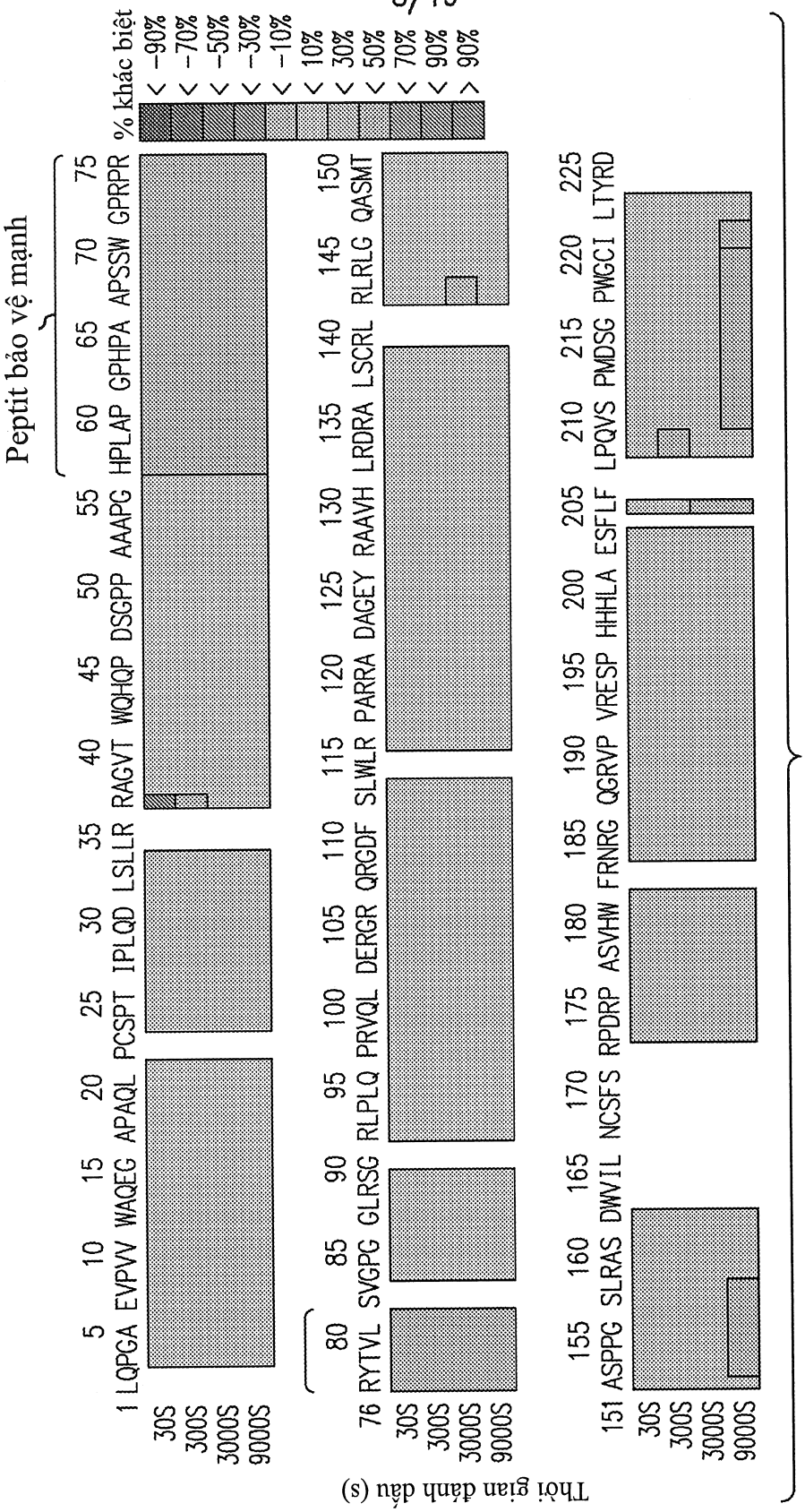

Peptit bảo vệ mạnh
% khác biệt
< −90%
< −70%
< −50%
< −30%
< −10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
76 RYTVL SVGPG GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
151 ASPPG SLRAS DWVIL NCSFS RPDRP ASVHW FRNRG QGRVP VRESP HHHLA ESFLF LPQVS PMDSG PWGCI LTYRD
30S
300S
3000S
9000S
Thời gian đánh dấu (s)
Tiếp tục trên Fig.4C-1

FIG.4C

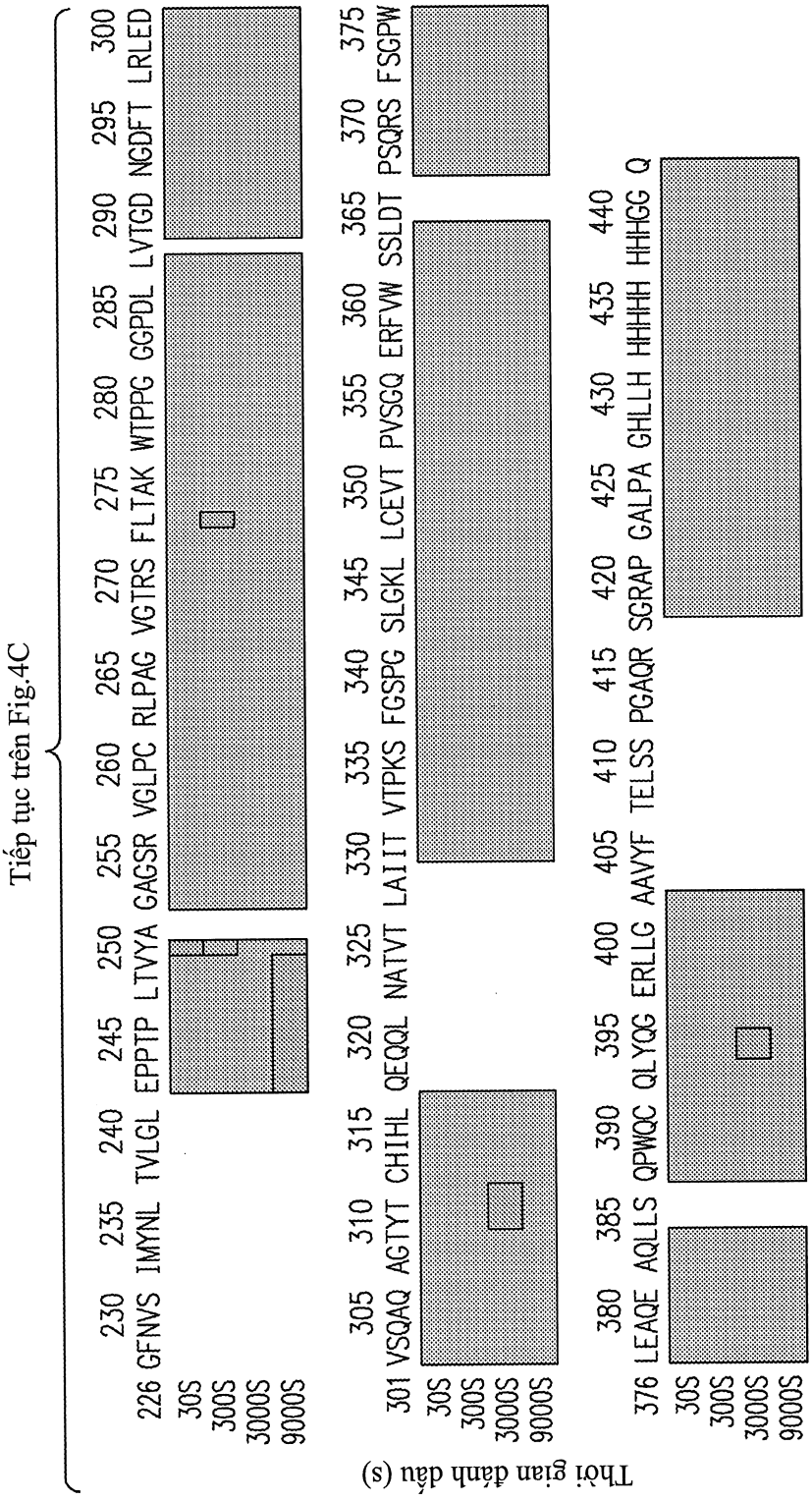

Tiếp tục trên Fig.4C
230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LTVYA GAGSR VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPG GGPDL LVTGD NGDFT LRLED
305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375
301 VSQAQ AGTYT CHIHL QEQQL NATVT LAIIT VTPKS FGSPG SLGKL LCEVT PVSGQ ERFVW SSLDT PSQRS FSGPW
380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAVYF TELSS PGAQR SGRAP GALPA GHLLH HHHHH HHGG Q
30S
300S
3000S
9000S
Thời gian đánh dấu (s)

FIG.4C-1

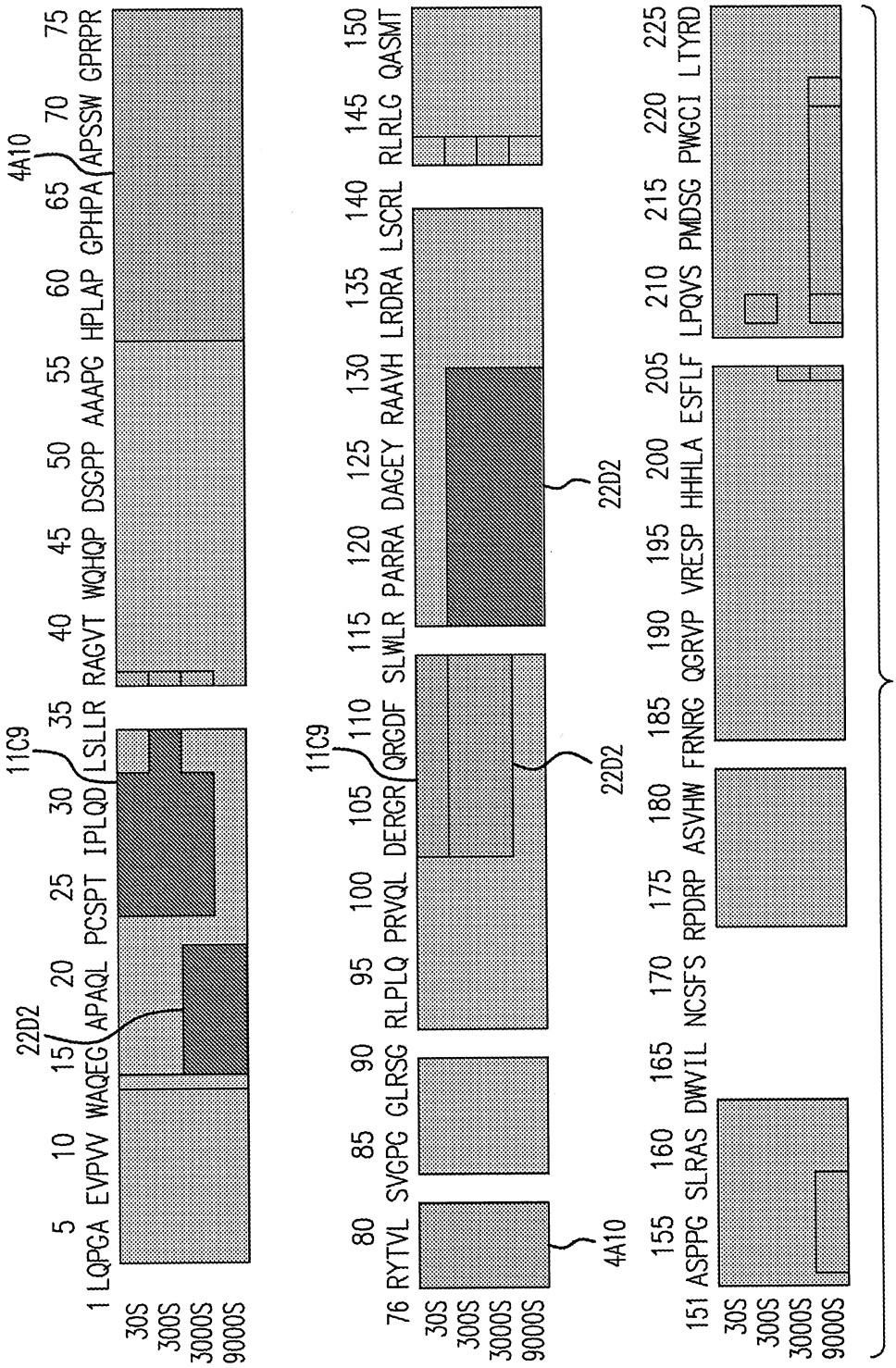

1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
22D2
11C9
4A10
30S
300S
3000S
9000S
76 RYTVL SVCPC GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
11C9
22D2
4A10
30S
300S
3000S
9000S
151 ASPPG SLRAS DWVIL NCSFS RPDRP ASVHW FRNRG QGRVP VRESP HHHLA ESFLF LPQVS PMDSG PWGCI LTYRD
155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225
30S
300S
3000S
9000S
Tiếp tục trên Fig.5A-1

FIG.5A

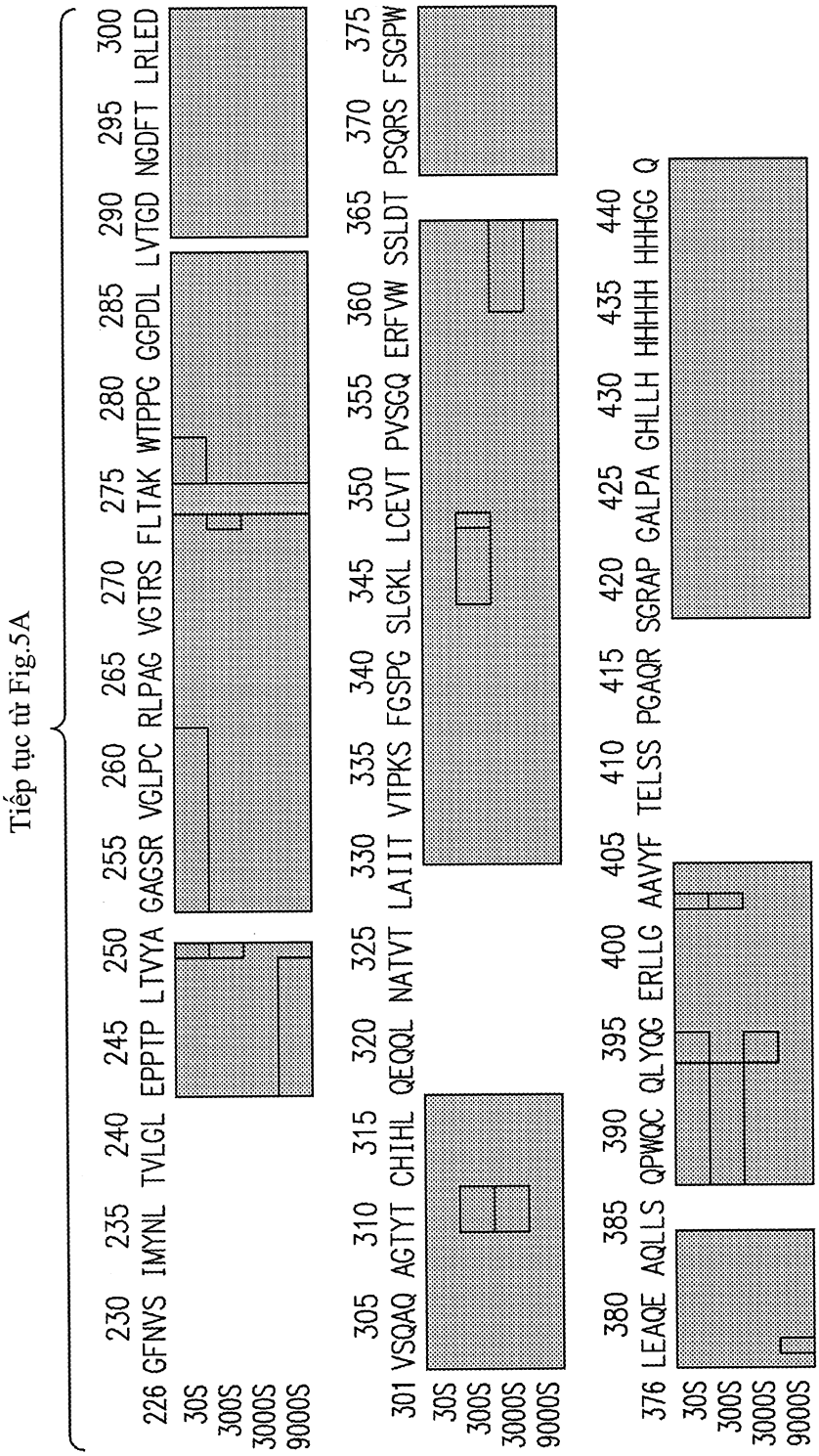

Tiếp tục từ Fig.5A
230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LTVYA GAGSR VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPG GGPDL LVTGD NGDFT LRLED
30S
300S
3000S
9000S
305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375
301 VSQAQ AGTYT CHIHL QEQQL NATVT LAIIT VTPKS FGSPG SLGKL LCEVT PVSGQ ERFVW SSLDT PSQRS FSGPW
30S
300S
3000S
9000S
380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAVYF TELSS PGAQR SGRAP GALPA GHLLH HHHHH HHHGG Q
30S
300S
3000S
9000S

FIG.5A-1

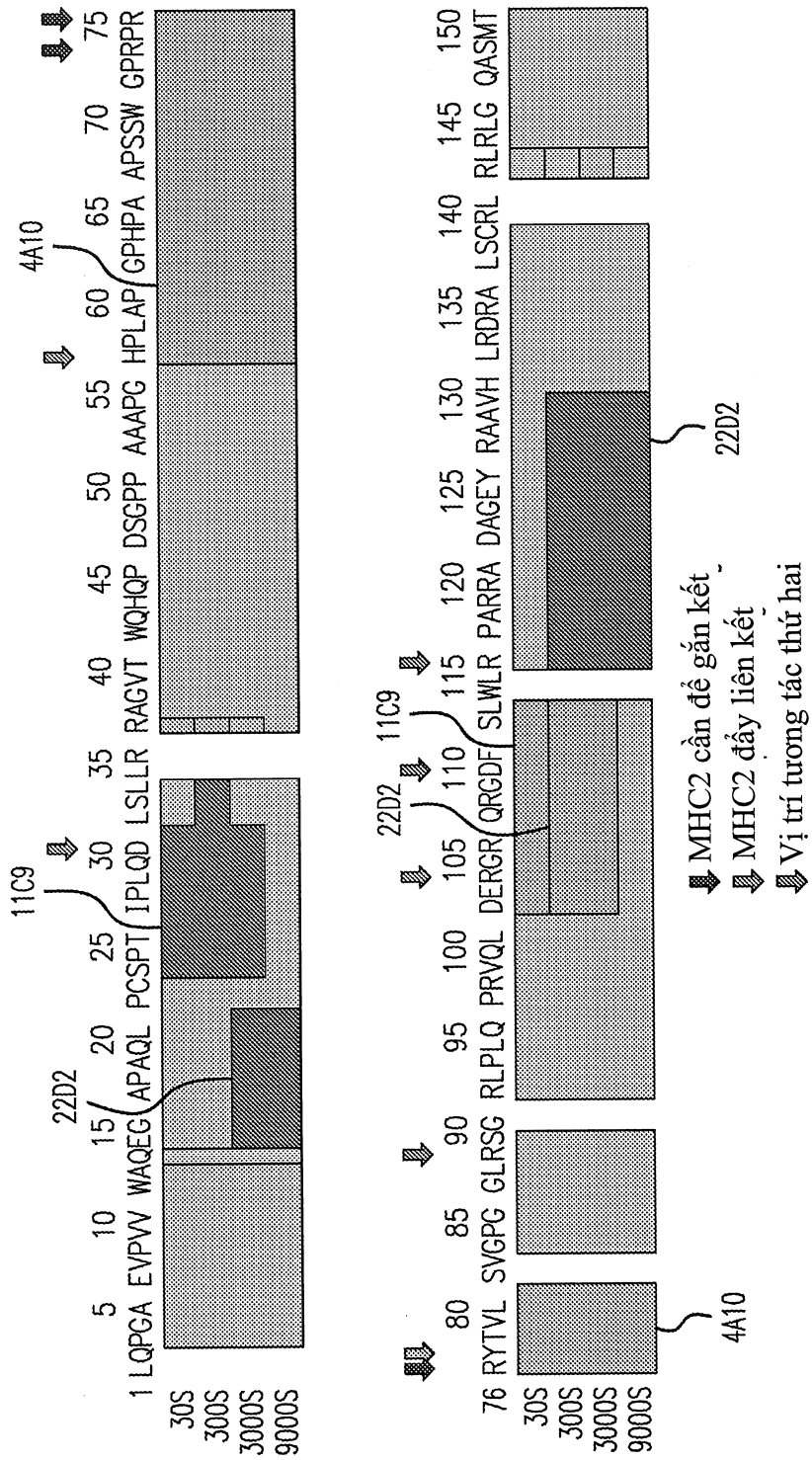

1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
76 RYTVL SVGPG GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
11C9
22D2
4A10
22D2
11C9
4A10
22D2
30S
300S
3000S
9000S
MHC2 cần để gắn kết
MHC2 đẩy liên kết
Vị trí tương tác thứ hai

FIG.5B

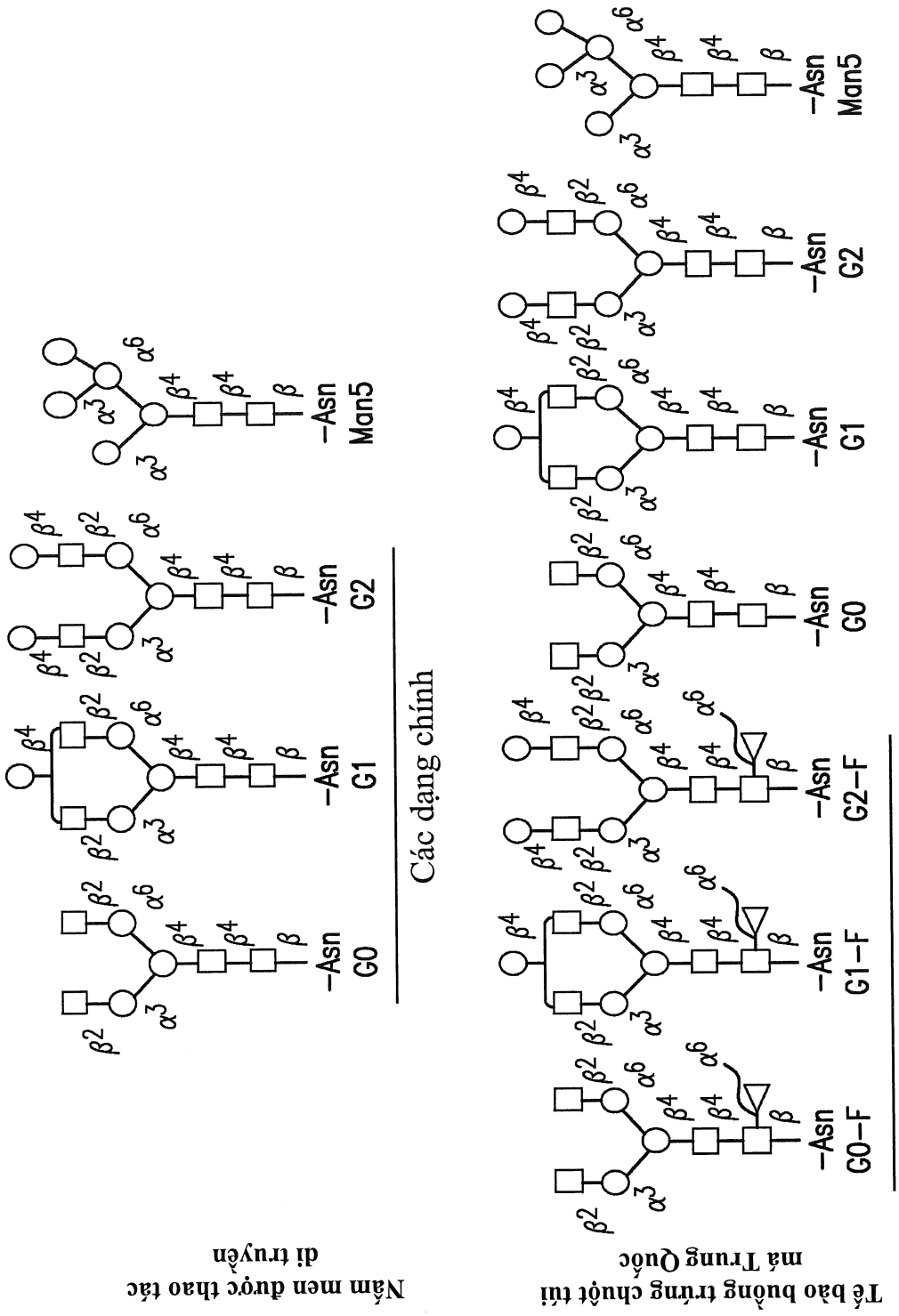

Tế bào buồng trứng chuột túi
má Trung Quốc
Các dạng chính
–Asn
G0–F
–Asn
G1–F
–Asn
G2–F
–Asn
G0
–Asn
G1
–Asn
G2
–Asn
Man5
Nấm men được thao tác
di truyền
Các dạng chính
–Asn
G0
–Asn
G1
–Asn
G2
–Asn
Man5

FIG.6

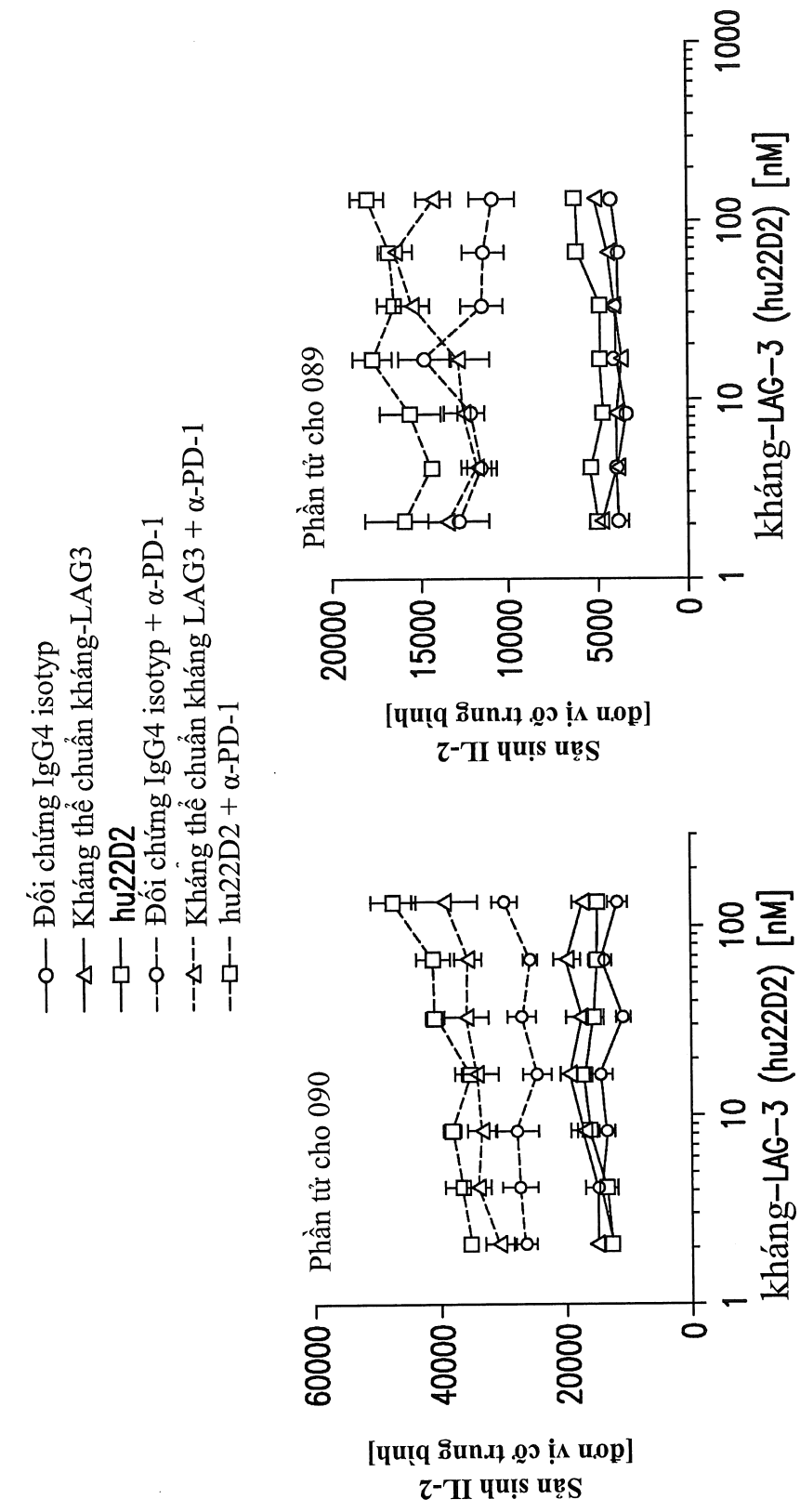

Đối chứng IgG4 isotyp
Kháng thể chuẩn kháng-LAG3
hu22D2
Đối chứng IgG4 isotyp + α-PD-1
Kháng thể chuẩn kháng LAG3 + α-PD-1
hu22D2 + α-PD-1
Phần tử cho 090
Phần tử cho 089
Sản sinh IL-2 [đơn vị cố trung bình]
kháng-LAG-3 (hu22D2) [nM]
0
20000
40000
60000
5000
10000
15000
1
10
100
1000

FIG.7

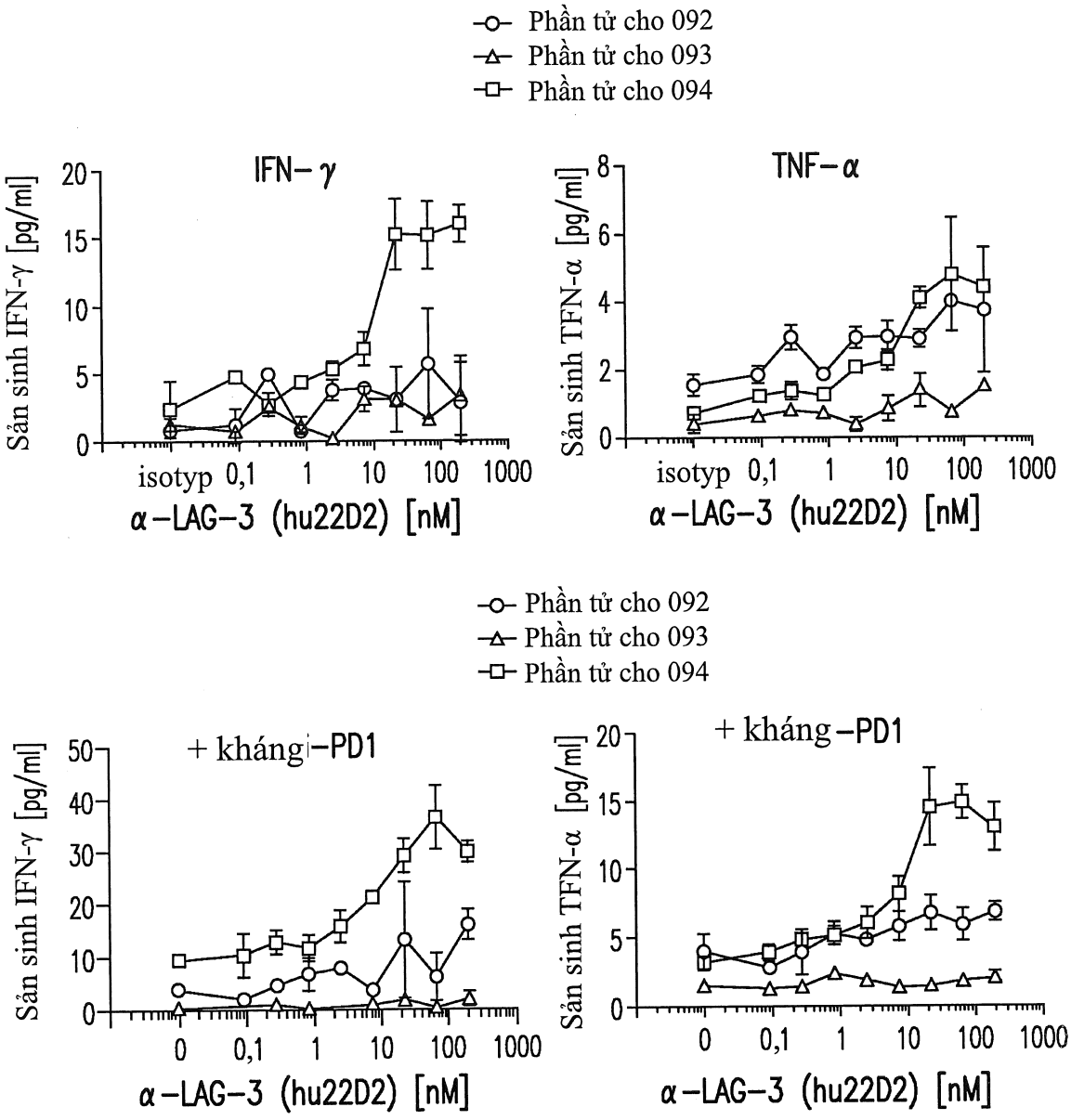

Phần tử cho 092
Phần tử cho 093
Phần tử cho 094
IFN-γ
Sản sinh IFN-γ [pg/ml]
20
15
10
5
0
isotyp 0,1 1 10 100 1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]
TNF-α
Sản sinh TFN-α [pg/ml]
8
6
4
2
0
isotyp 0,1 1 10 100 1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]
Phần tử cho 092
Phần tử cho 093
Phần tử cho 094
+ kháng-PD1
Sản sinh IFN-γ [pg/ml]
50
40
30
20
10
0
0 0,1 1 10 100 1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]
+ kháng-PD1
Sản sinh TFN-α [pg/ml]
20
15
10
5
0
0 0,1 1 10 100 1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]

FIG.8

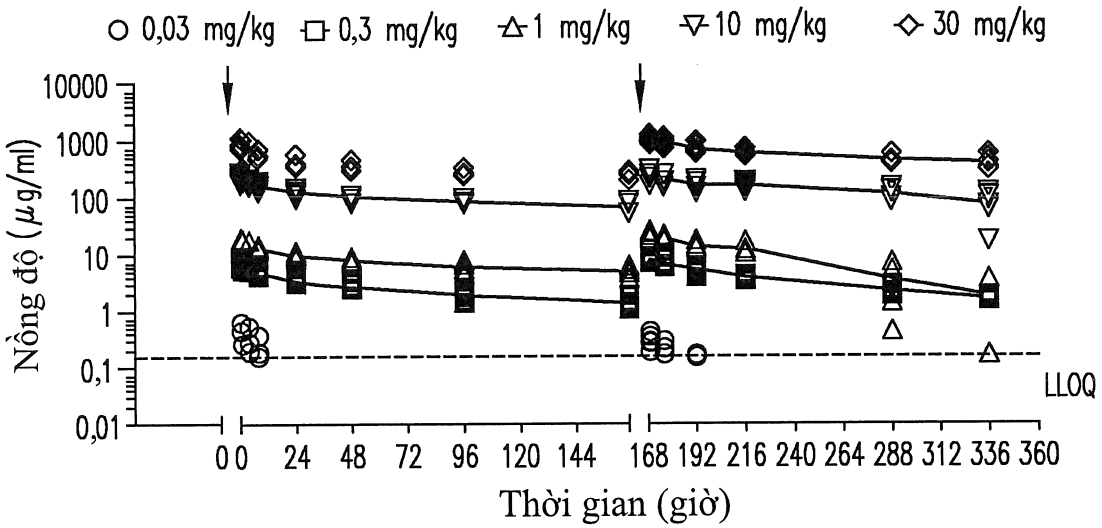

0,03 mg/kg
0,3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
10000
1000
100
10
1
0,1
0,01
Nồng độ (µg/ml)
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
Thời gian (giờ)

FIG.9

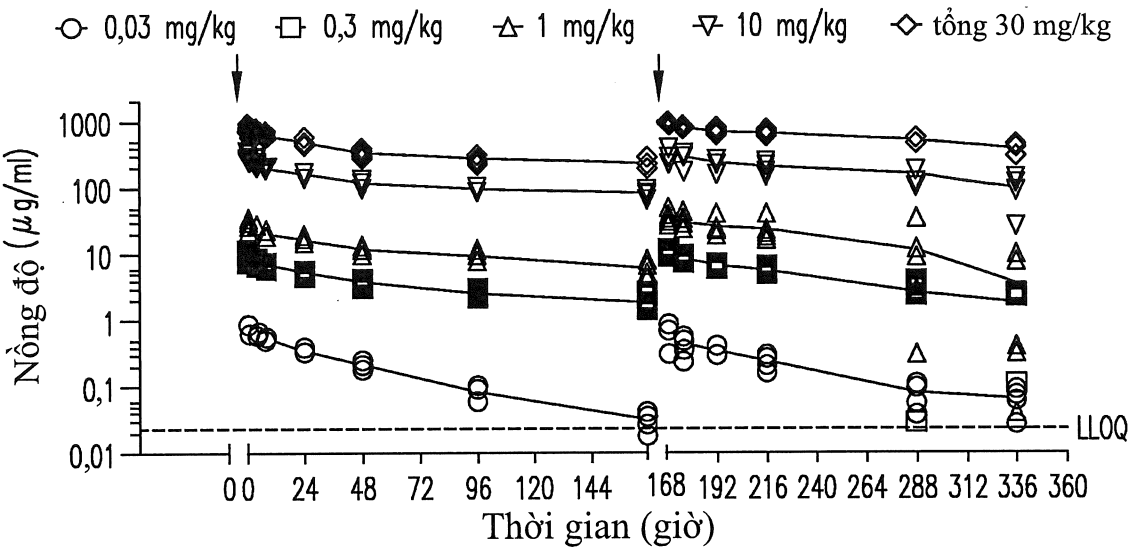

0,03 mg/kg
0,3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
tổng 30 mg/kg
Nồng độ (µg/ml)
1000
100
10
1
0,1
0,01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
Thời gian (giờ)

FIG.10

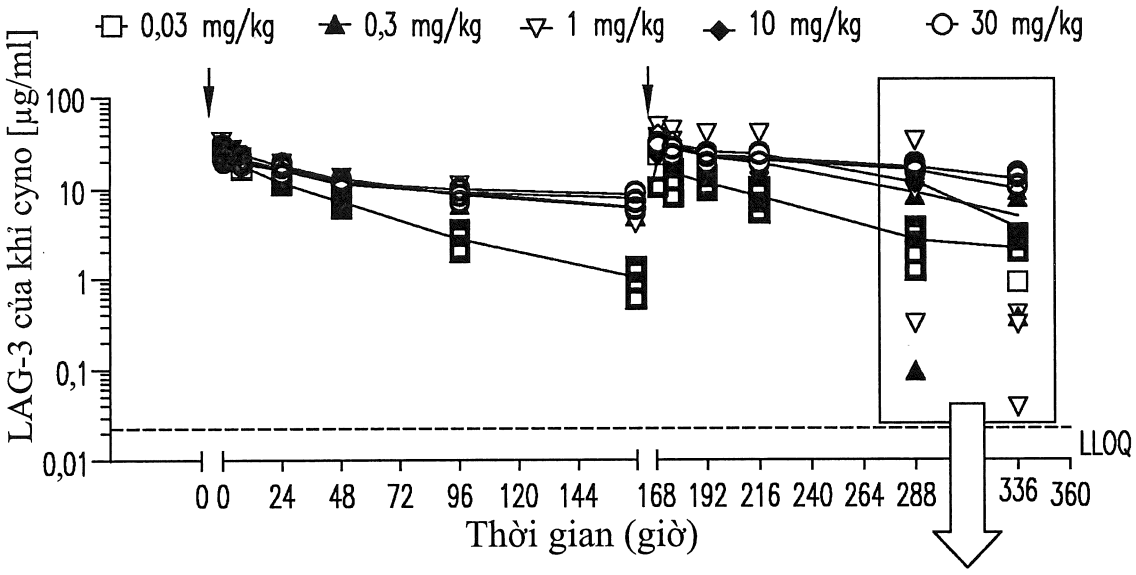

0,03 mg/kg
0,3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
LAG-3 của khỉ cyno [µg/ml]
100
10
1
0,1
0,01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 336 360
Thời gian (giờ)
Khả năng
sinh miễn dịch

FIG.11

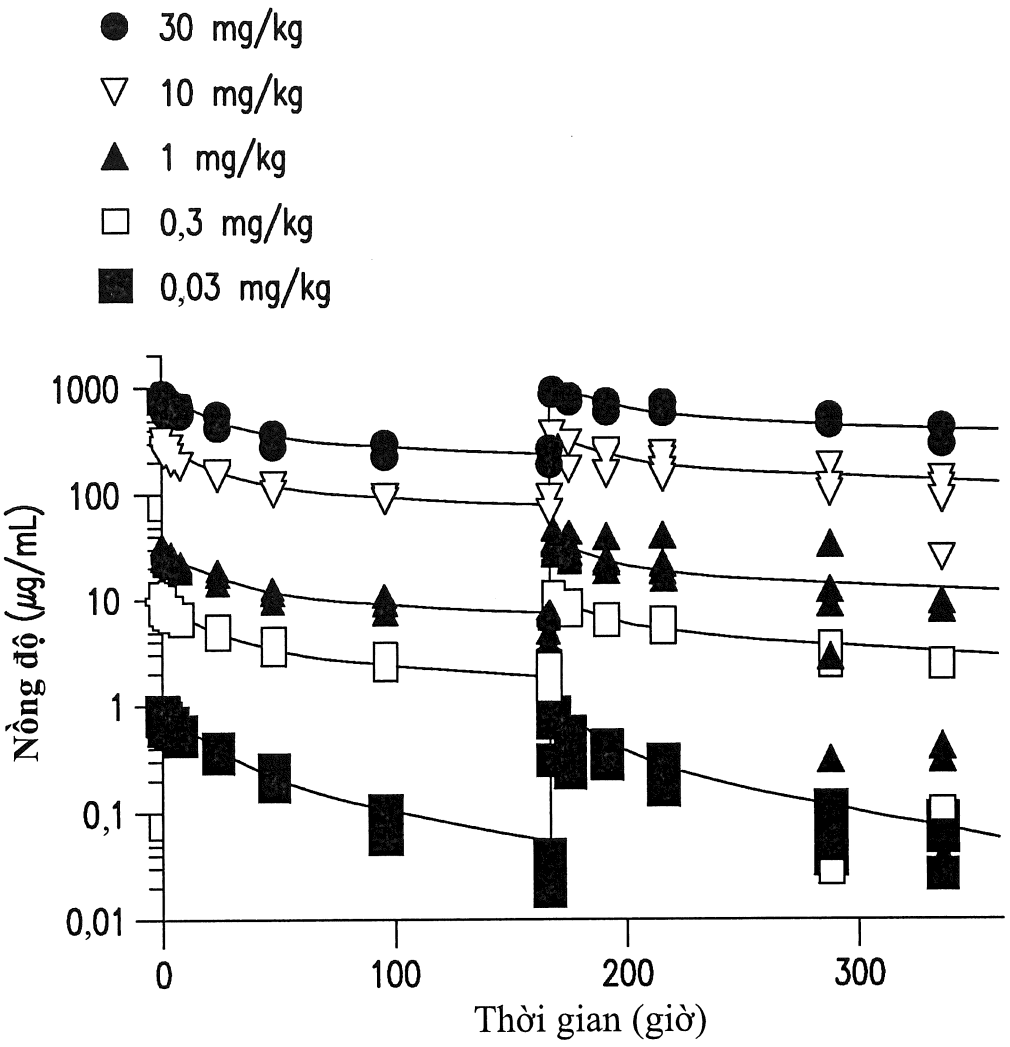

30 mg/kg
10 mg/kg
1 mg/kg
0,3 mg/kg
0,03 mg/kg
1000
100
10
1
0,1
0,01
Nồng độ (µg/mL)
0
100
200
300
Thời gian (giờ)

FIG.12

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> MERCK, SHARP & DOHME CORP.

<120> Kháng thể gắn kết đặc hiệu protein Gen hoạt hóa tế bào lympho 3 (LAG 3), chế phẩm chứa kháng thể này và phương pháp sản xuất kháng thể này

<130> 23791

<140>
<141>

<150> 62/171,319
<151> 2015-06-05

<150> 62/039,081
<151> 2014-08-19

<160> 470

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 408
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 1
atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttataggaat caattcagag 60

gttcagctgc tccagtctgg ggcagaactt gtgaggtcag gggcctcagt caagttgtcc 120

tgcacagcct ctggcttcaa cattgaagac tactatatgc actggatgaa acagaggcct 180

gaacagggcc tggagtggat tggatggatt gatcctgtga atggtgatac tgaatatgcc 240

ccgaagttcc agggcaaggc cactatgact gcagacacat cctccaacac agcctaccta 300

cacctcaaca gcctgacatc tgaggacact gccgtctatt actgtaattt ctatgatggt 360

tacctctttg ctttctgggg ccaagggacc ctggtcactg tctctgca 408

<210> 2
<211> 136
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 2
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly
1 5 10 15

Ile Asn Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 3
Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 4
Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 5
Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe
1 5

<210> 6
<211> 396
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 6
atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60

gatattgtgc tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtgtcc 120

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtgatg gcaacactta tctgtattgg 180

ctcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 240

tcaggggtcc cagacaggtt cagcggcagt gggtcaggaa ctgttttcac actgagaatc 300

agcagactgg aggctgagga tgtgggtatt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 360

ttcacgtttg gaggggggac caagctggaa ataaaa 396

<210> 7
<211> 132
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 7
Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ile Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro
20 25 30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 8
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 9
Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 10
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 11
<211> 414

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 11
atgggatgga gctggatctt tcttttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccgttgccag 60

atccgactgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120

tgcaaggctt ctgggtcctc cttcactgac tactatataa actgggtgaa gcagaagcct 180

ggacagggac ttgagtggat tggatggatt tatcctggaa gcggtaattc tatctacaat 240

gagaacttca aggccaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300

catctcagca gcctgacatc tgaggacact gctgtctatt tctgtgcaag agaggctgat 360

tacgacgatg ctttggacta ctggggtcaa ggaacctcgg tcaccgtctc ctca 414

<210> 12
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 12
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Arg Cys Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 13
Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 14
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 15

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 15
Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 16
atggtatcca cacctcagtt ccttgtattt ttgcttttct ggattccagc ctccagaggt 60

cacatcttgc tgactcagtc tccagccatt ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 120

ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 180

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 240

aggtttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtca 300

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccaacgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggaaat aaaa 384

<210> 17
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 17
Met Val Ser Thr Pro Gln Phe Leu Val Phe Leu Leu Phe Trp Ile Pro
1 5 10 15

```
Ala Ser Arg Gly His Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
            20                  25                  30

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

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
    50                  55                  60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
                85                  90                  95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
            100                 105                 110

Ser Trp Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125
```

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 18
```
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
1               5                   10
```

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 19
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 20
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr Tyr Thr
1 5 10

<210> 21
<211> 426
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 21
atgagatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt caactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctt gtgatgcctg gggcttcagc gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac actcactgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat cggagcgatt gatatttctg atagttattc tagctacaat 240

caaaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacgaat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcacca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag atccccttc 360

tacaatagta gaggggggaa ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 420

tcctca 426

<210> 22
<211> 142
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 22
Met Arg Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 23

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 24
Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 25
Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 26
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 26
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttcctccgtg gacgttcggt 360

ggaggcacca agctggaaat caaa 384

<210> 27
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 27
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 28
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 29
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 30
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 31
<211> 447
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 31

atgggatgga cctggatctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60

gtcctgctgc tacagtctgg acctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaaaatcccc 120

tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagcgccat 180

ggaaagggcc ttgagtggat tggagatatt aatccaaaca atggtggtac tatctacagt 240

cagaaattca agggcaaggc cacattgact gttgacaagt cctccagcac agccttcatg 300

gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt tctgtgcaag gaactatagg 360

tggtttggtg ctatggacca ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 420

acaacagccc catcggtcta tccactg 447

<210> 32
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 32
Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Leu Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 33
Asp Tyr Asn Val Asp
1 5

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 34
Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 35
Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His
1 5 10

<210> 36
<211> 547
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 36
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60

gacattgtgt tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctccagggca gagggccacc 120

atttcctgca aggccagtca aagtcttgat tatgaaggtg atagtgatat gaattggtac 180

caacagaaac caggacagcc acccagactc ctcatctctg gtgcatccaa tctagagtct 240

gggatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactgt taacatccat 300

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtactga ggatcctcgg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540

aatggcg 547

<210> 37
<211> 131
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 37
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

```
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
            20                  25                  30

Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
    50                  55                  60

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85                  90                  95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
            100                 105                 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
        115                 120                 125

Glu Ile Lys
    130
```

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 38
```
Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn
1               5                   10                  15
```

<210> 39
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 39
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1   5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 40
Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr
1   5

<210> 41
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
    50   55   60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

```
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 42
<211> 218
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 42
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 Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

```
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 43
<211> 440
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110
```

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

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
    130                 135                 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
            180                 185                 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300
```

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            420                 425                 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 44

```
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 Ser 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 Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 45
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 45
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 46

<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 46
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

agctttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 47
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 47
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 48
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 48
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tattttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 49
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 49
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 50
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 50
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

caatttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 51
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 51
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 52
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 52
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 53
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 53
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 54
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 54
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 55
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 55
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 56
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 56
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 57
<211> 131
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 57
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys
130

<210> 58
<211> 399
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 58
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtgc tgacccagag ccctgctagc ctggctgtga gccctggcca gagagccacc 120

atcagctgca aggccagcca gtccctggac tacgagggcg acagcgacat gaactggtac 180

cagcagaagc ccggccagcc tcccagactg ctgatcagcg gcgcctccaa cctggagagc 240

ggcatccctg ccaggtttag cggcagcgga agcggcaccg acttcaccgt gaacatccac 300

cccgtggaag aggaggacgc cgccacctac tactgccagc agagcacaga ggaccccagg 360

accttcggcg gaggcaccaa gctggagatc aagcgtacg 399

<210> 59
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 59
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

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

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 60
<211> 390
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 60
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc 120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc 180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc 240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc 300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagcagct accccaccta caccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 61
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 61
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

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

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 62
<211> 390
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 62
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc 120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc 180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc 240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc 300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagaagct accccaccta caccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 63
<211> 132
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 63
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 64
<211> 402
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 64
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc 60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc 120

atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggctgtc caacctggcc 240

agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc 300

agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg 402

<210> 65

<211> 132
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 65
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Tyr Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 66
<211> 402
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 66
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc 60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc 120

atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggtactc caacctggcc 240

agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc 300

agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg 402

<210> 67
<211> 142
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 67
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Asn Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 68
<211> 432
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 68
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct 180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccttc 360

tacaacaaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agctccgcta gc 432

<210> 69
<211> 142
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 69
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Tyr Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 70
<211> 432
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 70
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct 180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccttc 360

tacaactaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agctccgcta gc 432

<210> 71
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 71
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Leu Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 72
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 72
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

atcaggctgc agcagagcgg ccccgaactg gtgaaacctg gcgccagcgt gaagatcagc 120

tgcaaggcct ccggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgaa gcagaagccc 180

ggccagggcc tggagtggat tggctggatc taccccggca gcggcaacct gatctacaac 240

gagaacttca aggccaaggc caccctgacc gtggacacca gcagcagcac cgcctacatg 300

cacctgagca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag agaggccgac 360

tatgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 73
<211> 136
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 73
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Leu Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 74
<211> 483
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 74
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc 120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc 180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acctggacac cgagtacgcc 240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg 300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagcaacttc 420

tacgacggct acctgttcgc cttctggggc cagggcacac tggtgaccgt gagcgccgct 480

agc 483

<210> 75
<211> 136
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 75
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Val Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 76
<211> 414
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 76
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc 120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc 180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acgtcgacac cgagtacgcc 240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg 300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagc 414

<210> 77
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 77
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 78
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 78
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 79
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 79
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 80
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 80
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 81
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 81
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 82
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 82
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 83
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 83

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 84
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 84
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 85
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 85
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 86
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 86
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 87
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 87
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 88
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 88
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 89
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 89
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 90
<211> 420

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 90
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca ccggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 91
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 91
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Val Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 92
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 92
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaacg tgggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 93
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 93
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Phe Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 94
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 94
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

ttttttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 95
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 95
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ile Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 96
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 96
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

atctttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 97
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 97
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Leu Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 98
<211> 420
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 98
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

ctgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 99
<211> 138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 99
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 100
<211> 417
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 100
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

gtgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgct 417

<210> 101
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 101
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 102
<211> 390
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 102
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctgggcga cagagtgacc 120

atcagctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

gacggcaccg tgaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcctagc 240

aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgac tacagcctca ccatcagcaa cctggagcag 300

gaggacattg ccacctactt ctgccagcag ggcgacacac tgcctccttg gaccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 103
<211> 142
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 103

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 104
<211> 432
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 104
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcatagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agctgagctg gtgatgcctg gagccagcgc caagatgtcc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacagggcc tggagtggat cggcgccatc gatatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacgagt ccagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctgacctc cgaggactcc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agcagcgcta gc 432

<210> 105
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 105
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 106
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 106
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
```

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 107
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 107
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tcccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 108
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 108
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 109
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 109
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 110
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 110
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
```

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 111
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 111
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tcccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 112
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 112
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

```
Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
```

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 113
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 113
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc ctctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 114
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 114
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 115
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 115
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt ccactcccag 60

atgcagctgg tgcagtccgg ccctgaagtg aagaaacccg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgcg acaggccaga 180

ggccagagac tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aggaacgcgt caccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaattaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ttggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc ctctgcttcc 420

accaagggcc cctcagtgtt ccctctggcc ccttgctcca gatccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac 540

tctggcgctc tgaccagtgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc tagcggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gcccaccttg ccctgcccct gaatttctgg gaggccctc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccagga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa 1020

gtcagcaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caaggggcag 1080

ccccgcgagc ctcaggtgta cacactgcca cctagccagg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gataagagcc ggtggcagga aggcaatgtc 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaaatga 1398

<210> 116
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 116
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

```
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 117
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 118
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 118
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 119
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 119
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 120
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 120
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 121
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 121
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg gcggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 122
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 122
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 123
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 123
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 124
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
```

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 125
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 125
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtca tgacccagac ccctctgtcc ctgtccgtga cacccggcca gcctgcttcc 120

atttcctgca aggcctccca gtccctggac tacgaaggcg actccgacat gaattggtat 180

ctgcagaagc ctggccagcc tcctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa tctggagtct 240

ggcgtgcccg acagattctc cggatctggc agtggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtcagc agtctaccga ggaccctcgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggacag tggctgcccc ttccgtgttt 420

atcttccctc catccgacga acagctgaag tccggcaccg cctctgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct acccacgcga ggccaaggtc cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aggaatccgt caccgagcag gactccaaag actccaccta cagcctgtcc 600

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 126
<211> 238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 126
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 127
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 127
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 128
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

```
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 129
<211> 720
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 129
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagag ccctctgtcc ctgcccgtga cactgggaca gcccgctagc 120

atcagctgca gaagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ttccagcaga ggcccggaca gagccccagg agactgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ccgatagatt ctccggcagc ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 300

tccagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac aaaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 130
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 130
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 131
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 131
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gagatcgtga tgacccagag ccctgccaca ctgagcgtga gccctggcga gagagctacc 120

ctgagctgca gggcctccca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaagcct 180

ggacaggccc ccaggctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg catccctgcc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgag ttcacactga ccatcagcag cctgcagagc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agcaacagct ggcctaccta caccttcggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 132
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 132
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

```
Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 133
<211> 1398
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 133
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 134
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 134
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
```

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 135
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 135
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

accttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 136
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 136
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 137
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 137
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 138
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 138
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 139
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 139
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 140
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 140

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
```

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 141
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 142
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

```
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 143
<211> 1398
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 143
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 144
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 144
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
```

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 145
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 145
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 146
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
```

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 147
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 147
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 148
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 148
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

```
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 149
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 149
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 150
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 150
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
```

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 151
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 151
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 152
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 152
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
```

```
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 153
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 153
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 154
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 154
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 155
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 155
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 156
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 156
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 157
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 157
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 158
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 158
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 159
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 159
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 160
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 160
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

```
Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 161
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 161

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 162
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
```

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 163
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 163
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 164
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 164
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
```

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 165
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 165
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 166
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 167
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 167
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 168
<211> 446

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 168
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
```

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 169
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 169
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 170
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
```

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 171
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 171
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 172
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 172
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
```

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 173
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 173
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 174
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 174
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
```

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 175
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 175
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 176
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 176
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
```

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 177
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 177
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 178
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 179
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 179
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 180
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 180

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

```
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
```

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 181
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 181
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 182
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 182
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 183
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 183
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 184
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
```

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 185
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 185
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 186
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 186

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 187
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 187
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 188
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 188
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
```

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 189
<211> 1398

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 189
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 190
<211> 465
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 190
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
225 230 235 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 191
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 191
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 192
<211> 446

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 192
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
```

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 193
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 193
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 194
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 194
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
```

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 195
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 195
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 196
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 196
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
```

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 197
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 197
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 198
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 198
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
```

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 199
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 199
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gcccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 200
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 200
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
```

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 201
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 201
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 202
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 203
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 203
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 204
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 204

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

```
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
```

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 205
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 205
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 206
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 206
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 207
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 207
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 208
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 208
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

```
Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 209
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 209
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 210
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 210
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 211
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 211
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcagtctgg ccccgaactg gtgaaacctg gaacctccgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtcaa gcagcggcac 180

ggaaagggcc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gttcctccac cgccttcatg 300

gaactgcggt ccctgaccag cgaggatacc gccgtgtact tctgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcacctccg tgacagtgtc ctctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 212
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 212
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 213
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 213
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 214
<211> 465
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 214

```
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45

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

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
    130                 135                 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
                165                 170                 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
            180                 185                 190
```

```
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
        195                 200                 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
    210                 215                 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
225                 230                 235                 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
                245                 250                 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            260                 265                 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
        275                 280                 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    290                 295                 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305                 310                 315                 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
                325                 330                 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
            340                 345                 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
        355                 360                 365

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
    370                 375                 380
```

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 215
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 215
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 216
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 216
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
```

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 217
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 217
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

gggaagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccaccgacac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 218
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 218
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 219
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 219

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gctcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 220
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 220
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 Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
```

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 221
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 221
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 222
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 222
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

```
Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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 Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
```

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 223
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 223
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtgc tgacccagtc ccccgcctcc ctggctgtgt ctcctggcca gagagccacc 120

atcagctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

cagcagaagc ccggccagcc tcctcggctg ctgatctctg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcatccctg cccggttctc cggctctggc tctggcaccg acttcaccgt gaacatccac 300

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 224
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 224

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
```

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 225
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 225
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 226
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 226

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
```

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 227
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 227
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc tcccctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggctg 180

cagcagcggc ctggccagcc tcctcggctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc tggctccggc gctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 228
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 228

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
```

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 229
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 229
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagtc ccccgactcc ctggccgtgt ctctgggcga gagagccacc 120

atcaactgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaccatcagc 300

tccctgcagg ccgaggacgt ggccgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 230
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 230

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 231
<211> 717
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 231
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

ctgcagaagc ccggccagtc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 232
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 232
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 233
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 233
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag 60

gtgcagctcg tgcagagcgg cgctgaagtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggctcct 180

ggacagggcc tggagtggat gggcatcatc gacatcagcg acagctactc cagctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc agggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctcctttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 234
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 234
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 235
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 235
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ile Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Gly Lys
465

<210> 236
<211> 1419
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 236
atggagtggt cctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtccagctgg tgcagagcgg cgccgaagtc aagaaacctg gcgagagcct gagaatttcc 120

tgcaagggca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acagctgccc 180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacattagcg actcctacac ctcctactcc 240

cccagcttcc agggccacgt gacaatctcc gtggataaga gcatcagcac cgcctatctc 300

cagtggtcca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag aagccccttt 360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc aaggaaccac cgtcacagtg 420

tcttccgcca gcaccaaggg accctccgtc ttccccctgg ctcctagcag caagagcacc 480

tccggcggaa cagctgccct gggatgtctc gtgaaggatt actttcccga gcctgtcacc 540

gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcata cattccccgc cgtgctgcag 600

agcagcggac tgtactccct gtcctccgtg gtgacagtgc cttcctccag cctgggcacc 660

cagacctata tttgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 720

gagcccaagt cctgcgacaa aacacacacc tgccctccct gtcctgctcc cgaactcctc 780

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gattagcaga 840

acccccgaag tgacctgtgt ggtggtcgat gtctcccatg aggaccccga ggtcaaattc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtccac aatgccaaaa ccaagcccag ggaggagcag 960

tataacagca cctacagggt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat tgagaagacc 1080

atctccaagg ccaagggcca gcctagggag ccccaggtgt acaccctccc tccctccagg 1140

gacgagctga ccaagaacca ggtctccctg acctgcctgg tgaagggctt ttatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga aagcaacggc cagcccgaga acaattacaa gaccacccccc 1260

cccgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc 1320

aggtggcaac agggcaatgt cttctcctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1380

tatacccaga aatccctcag cctgtcccct ggaaagtga 1419

<210> 237
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 237
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 238
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 238
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gagaatcagc 120

tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc 240

cccagcttcc agggccacgt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc 360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 239
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 239
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 240
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 240
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 241
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 241
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 242
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 242
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcatagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aaaaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggcccct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg actcctacac cagctacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 243
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 243
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 244
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 244
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gaaaatcagc 120

tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc 240

cccagcttcc agggccaagt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc 360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 245
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 245
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 246
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 246
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggaatccgg aggcggactg gtgcagcctg gaggaagcct gagactgagc 120

tgcgctgcct ccggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggcccct 180

ggcaagggac tggtgtgggt gtccgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacgct 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatctcc gtggacaacg ccaagaacac cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 247
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 247
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 248
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 248
atggagtgga gctgggtctt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggaggcctg gtgaagcctg gaggcagcct gaggctgagc 120

tgtgctgcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actggatcag gcaggccct 180

ggaaagggcc tggagtgggt gagcgccatc gacatcagcg acagctacat cagctacgcc 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gtggacaacg ccaagaacag cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctcagggc cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggaaccac agtgaccgtg 420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 249
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 249
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val 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 Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
```

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 250
<211> 1431
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 250
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc 120

tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc 420

cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg 480

gccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac 540

tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat 600

accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg 660

cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac 720

accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct 780

cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc 840

atgatctcca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg 900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc 960

agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag 1020

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc 1080

atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg 1140

cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga 1200

ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac 1260

aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc 1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct 1380

ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a 1431

<210> 251
<211> 457
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 251
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
                165                 170                 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
        195                 200                 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
    210                 215                 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
```

260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 252
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 252
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccct 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 253
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 253
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 254
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 254
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgcgagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggaaagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac aagctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacaca gccgtctact actgcgccac cagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 255
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 255

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Thr Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 256
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 256
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccttca ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacatcg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 257
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 257
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 258
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 258
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 259
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 259
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 260
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 260
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtttca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagagcct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 261
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 261
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 262
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 262
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 263
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 263
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 264
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 264
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 265
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 265
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 266
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 266
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 267
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 267
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 268

<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 268
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 269
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 269
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
```

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 270
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 270
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 271
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 271
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 272
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 272
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 273
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 273
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 274
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 274
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 275
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 275
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 276
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 276
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 277
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 277
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 278
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 278
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 279
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 279
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
```

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 280
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 280
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 281
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 281
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
```

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 282
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 282
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 283
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 283
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 284
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 284
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 285
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 285
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 286
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 286
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 287
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 287
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 288
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 288
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gaccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 289
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
```

450

<210> 290
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 290
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 291
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
```

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 292
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 292
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 293

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 293
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 294
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 294
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 295
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 295
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 296
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 296
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 297
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 297
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 298
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 298
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 299
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 299
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 300
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 300
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 301
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 301
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 302
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 302
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 303
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 303
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
```

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 304
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 304
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 305
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 306
<211> 1410
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 306
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 307
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 308
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 308
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 309

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 310
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 310
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 311
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
```

435 440 445

Gly Lys
450

<210> 312
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 312
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 313
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
```

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 314
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 314
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 315
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 316
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 316
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 317
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 317
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```
1               5                  10                  15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 318
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 318
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gaccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 319
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 320
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 320
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 321
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 321
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 322
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 322

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 323
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 323
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 324
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 324
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 325
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 325
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
```

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 326
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 326
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 327
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 327
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 328
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 328
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 329
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 329
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 330
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 330
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 331
<211> 450
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 331
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 332
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 332
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 333
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 333
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 334
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 334
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 335
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 335
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 336
<211> 1410

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 336
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 337
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 337
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Gly Lys
465

<210> 338
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 338
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 339
<211> 450

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 339
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 340
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 340
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 341
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 341
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 342
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 342
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 343
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 343
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 344

<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 344
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgctatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 345
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 346
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 346
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactccatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 347
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 348
<211> 1410
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 348
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgacatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 349
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 349
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 350
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 350
atgtccgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcccagc 240

agattcagcg gaagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacatcg ccacctacta ctgtcagcag ggcgacaccc tgccccttg gacattcgga 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 351
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 351

```
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190
```

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 352
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 352
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatcc actgggtgag acaggcccct 180

ggccagggac tggagtggat gggcaggatt taccccggca gcggcaatag caactacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc agggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtcgtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggacag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 353
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 353
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 354
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 354
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtca ccaccggcgt ccactccgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagcctg gcgagagcct gaaaatcagc 120

tgcaagggaa gcggctccag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180

ggcaagggcc tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaatac aatctacagc 240

cccagcttcc agggccaagt gacaatcagc gtggataagt ccatctccac cgcctacctg 300

caatggagct ccctcaaggc cagcgacacc gccatgtatt attgcgctag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccaa ggaaccaccg tcacagtgtc gtccgccagc 420

accaagggac cctccgtctt ccccctggct cctagcagca agagcacctc cggcggaaca 480

gctgccctgg gatgtctcgt gaaggattac tttcccgagc ctgtcaccgt gtcctggaac 540

agcggagccc tgaccagcgg cgtgcataca ttccccgccg tgctgcagag cagcggactg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccca gacctatatt 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagtcc 720

tgcgacaaaa cacacacctg ccctccctgt cctgctcccg aactcctcgg aggcccttcc 780

gtgttcctgt tccccccccaa gcccaaggac accctgatga ttagcagaac ccccgaagtg 840

acctgtgtgg tggtcgatgt ctcccatgag gaccccgagg tcaaattcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtccacaa tgccaaaacc aagcccaggg aggagcagta taacagcacc 960

tacagggtgg tgagcgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccattg agaagaccat ctccaaggcc 1080

aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctccctc cctccaggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tctccctgac ctgcctggtg aagggctttt atcccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaaa gcaacggcca gcccgagaac aattacaaga ccacccccc cgtgctggac 1260

agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtccag gtggcaacag 1320

ggcaatgtct tctcctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta tacccagaaa 1380

tccctcagcc tgtcccctgg aaagtga 1407

<210> 355
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 355
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 356
<211> 1431
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 356
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc 120

tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc 420

cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg 480

gccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac 540

tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat 600

accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg 660

cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac 720

accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct 780

cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc 840

atgatctcca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg 900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc 960

agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag 1020

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc 1080

atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg 1140

cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga 1200

ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac 1260

aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc 1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct 1380

ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a 1431

<210> 357
<211> 457
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 357
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
                165                 170                 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
        195                 200                 205
```

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 358
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 358
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 359
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 359
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 360

<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 360
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggcccct 180

ggacagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgagaag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag agaggccgat 360

tacgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccca agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 361
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 361
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
```

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 362
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 362
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctcagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaagtg aaaaagcccg gcgccagcgt caaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccacc 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggtc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag ggaagccgac 360

tacgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 363
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 363

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

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

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
```

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 364
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 364
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacctg gcgccagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaggcct ccggctcctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct 180

ggccagagac tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240

cagaagttcc agggaagggt gaccatcacc gtggacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgagaag cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tatgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 365
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 365
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 366
<211> 1398
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 366
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

atgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagaccg gcagctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggccct 180

ggacaggccc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc aggacagggt gaccattacc gtggacagga gcagctccac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgacg ctctggacta ctggggccag ggcacaaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 367
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 367
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
```

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 368
<211> 720
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 368
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 369
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 369
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 370
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 370
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc 120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgac tttaccctga ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc 360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 371
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 371
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 372
<211> 702
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 372
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtcagcgtgg gcgacagggt gaccatcacc 120

tgtagggcca gccagagcat cggcacctcc atccactggt accagcagaa gcccggcaag 180

gcccccaagc tgctgatcta ctacgcctcc gagagcatca gcggcgtgcc tagcagattt 240

agcggcagcg gcagcggcac cgactttacc ctgaccatct ccagcctgca gcccgaggac 300

ttcgccacct actactgcca gcagagcaac agctggccca cctacacctt cggcggcgga 360

accaaggtgg agattaagcg tacggtggct gccccctccg tgttcatctt cccccccagc 420

gatgagcagc tgaagagcgg cacagccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 480

agggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 540

tccgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac actgaccctg 600

agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca tcagggcctg 660

agcagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgct ga 702

<210> 373
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 373
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 374
<211> 708
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 374
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccagc tgacccagag ccctagcttt ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc 120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgaa tttaccctga ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc 360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 375
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 375
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 376
<211> 1401
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 376
atggagtggt cctgggtgtt tctcttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccaa 60

gtgcagctgg tccagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gagccagcgt caaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctttaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac agaatacgct 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgatacca gcaccagcac cgtctacatg 300

gagctgagct ccctcagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctatgacgga 360

tacctctttg ccttttgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgagctccgc cagcaccaag 420

ggaccctccg tcttccccct ggctcctagc agcaagagca cctccggcgg aacagctgcc 480

ctgggatgtc tcgtgaagga ttactttccc gagcctgtca ccgtgtcctg gaacagcgga 540

gccctgacca gcggcgtgca tacattcccc gccgtgctgc agagcagcgg actgtactcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gccttcctcc agcctgggca cccagaccta tatttgcaac 660

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gtcctgcgac 720

aaaacacaca cctgccctcc ctgtcctgct cccgaactcc tcggaggccc ttccgtgttc 780

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgattagca gaacccccga agtgacctgt 840

gtggtggtcg atgtctccca tgaggacccc gaggtcaaat tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtcc acaatgccaa aaccaagccc agggaggagc agtataacag cacctacagg 960

gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccccc attgagaaga ccatctccaa ggccaagggc 1080

cagcctaggg agccccaggt gtacaccctc cctccctcca gggacgagct gaccaagaac 1140

caggtctccc tgacctgcct ggtgaagggc ttttatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gaaagcaacg gccagcccga gaacaattac aagaccaccc cccccgtgct ggacagcgat 1260

ggcagcttct tcctgtacag caagctgaca gtggacaagt ccaggtggca acagggcaat 1320

gtcttctcct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actataccca gaaatccctc 1380

agcctgtccc ctggaaagtg a 1401

<210> 377
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 377
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 378
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 378
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggcccct 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccagcac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 379
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255
```

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 380

<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 380
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcgctcg ttacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 381
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 381
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

```
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
```

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 382
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 382
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 383
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 383

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
```

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 384
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 384
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctac ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 385
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 385
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Thr Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 386
<211> 1392
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 386
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 387
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 387
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 388
<211> 1386
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 388
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct 180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtgctcg ttacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcac caaaggcccc 420

tccgtgtttc ctctggcccc ctgcagcaga agcaccagcg agagcacagc cgctctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgagccc gtgacagtga gctggaatag cggcgccctg 540

acatccggcg tgcatacctt ccctgccgtg ctgcaaagct ccggcctgta ttccctgtcc 600

tccgtggtga cagtgcccag cagctccctg ggaaccaaga cctacacctg caacgtggac 660

cacaaaccca gcaacaccaa ggtggacaag agggtggaaa gcaagtacgg ccctccttgc 720

cctccttgtc ctgctcccga gttcctggga ggccccagcg tgttcctgtt ccccccctaag 780

cccaaggaca ccctcatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggatgtg 840

agccaggaag acccggaggt gcagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 900

gccaagacca agcccaggga ggagcagttc aacagcacct acagggtggt gtccgtcctg 960

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gagcaacaag 1020

ggcctgccca gctccatcga gaagacaatc tccaaggcca agggccagcc cagggaacct 1080

caggtgtata ccctgcctcc cagccaggag gagatgacca agaatcaggt gagcctgacc 1140

tgcctggtga aaggattcta ccccagcgat atcgccgtgg agtgggagag caatggccag 1200

cccgagaaca actacaagac cacaccccc gtcctcgact ccgatggctc ctttttcctg 1260

tattccaggc tcaccgtgga caagtccagg tggcaggaag gcaacgtgtt tagctgcagc 1320

gtgatgcacg aggctctgca caaccactat acacagaaga gcctctccct gtccctcggc 1380

aagtga 1386

<210> 389
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 389
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 390
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 390
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct 180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 391
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 391
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala 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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270
```

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 392
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 392
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc 120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcgctaa gtacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 393
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 393
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 394
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 394
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc 120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 395
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 395
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
```

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 396
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 396
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc 180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctcg ttacgacggc 360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 397
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 397
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 398
<211> 1392
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 398
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc 180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 399
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 399
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile 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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

```
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350
```

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 400
<211> 720
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 400
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 401
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 401
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 402
<211> 720
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 402
atgagcgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgagc tcccctgtga cactgggcca gcccgctagc 120

atctcctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ctgcagcaga gacctggcca gcctcccagg ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

agcggcgtgc ccgatagatt cagcggcagc ggagccggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 403
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 403
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 404
<211> 720
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 404
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgctaggtgc 60

gagatcgtga tgacccagac ccccctgagc ctgagcatca cccctggcga acaggccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ttcctgcaga aggccaggcc cgtgtccacc ctgctgatct acaggatgtc caacctggcc 240

agcggcgtgc ccgatagatt cagcggctcc ggcagcggca cagacttcac cctgaagatc 300

agcagggtgg aggccgagga cttcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtaccct 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 405
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 405
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Ile Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Ala Arg Pro Val
35 40 45

Ser Thr Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 406
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 407
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 407
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 408
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 409
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 409
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 410
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 410
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 411
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 411
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 412
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 413
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 413
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

```
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110


Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115


<210> 414
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 414
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


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


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


Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60


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


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


Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110


Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 415
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 415
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 416
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 416
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 417
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 417
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

```
Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 418
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 418

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

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 419
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 419
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 420
Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 421
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 421
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 422

Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 423
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 423
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 424
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 424
His Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 425
Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 426
<211> 103
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 426
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 427
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 427
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 428
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 429
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 429
Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 430
Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala
1 5 10

<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 431
Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser Val His
1 5 10

<210> 432
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 432
Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 433
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 433
Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 434

<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 434
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 435
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 435

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

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 436
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 436

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

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
```

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 437
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 437
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 438
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 438
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 439
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 439
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Phe Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 440
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 440
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ile Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 441
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 441
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Leu Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 442
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 442
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443
<211> 525
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
515 520 525

<210> 444
<211> 521
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 444
Met Arg Glu Asp Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly Leu Leu Trp
1 5 10 15

Glu Ala Pro Val Val Ser Ser Gly Pro Gly Lys Glu Leu Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Val His Leu Pro Cys Ser Leu Lys Ser
35 40 45

Pro Asn Leu Asp Pro Asn Phe Leu Arg Arg Gly Gly Val Ile Trp Gln
50 55 60

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

His Gln Gly Met Pro Ser Pro Arg Gln Pro Ala Pro Gly Arg Tyr Thr
85 90 95

Val Leu Ser Val Ala Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Gln Pro Leu
100 105 110

His Pro His Val Gln Leu Glu Glu Arg Gly Leu Gln Arg Gly Asp Phe
115 120 125

Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Glu Tyr His
130 135 140

Ala Thr Val Arg Leu Pro Asn Arg Ala Leu Ser Cys Ser Leu Arg Leu
145 150 155 160

Arg Val Gly Gln Ala Ser Met Ile Ala Ser Pro Ser Gly Val Leu Lys
165 170 175

Leu Ser Asp Trp Val Leu Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg
180 185 190

Pro Val Ser Val His Trp Phe Gln Gly Gln Asn Arg Val Pro Val Tyr
195 200 205

Asn Ser Pro Arg His Phe Leu Ala Glu Thr Phe Leu Leu Leu Pro Gln
210 215 220

Val Ser Pro Leu Asp Ser Gly Thr Trp Gly Cys Val Leu Thr Tyr Arg
225 230 235 240

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Thr Tyr Asn Leu Lys Val Leu Gly Leu
245 250 255

Glu Pro Val Ala Pro Leu Thr Val Tyr Ala Ala Glu Gly Ser Arg Val
260 265 270

Glu Leu Pro Cys His Leu Pro Pro Gly Val Gly Thr Pro Ser Leu Leu
275 280 285

Ile Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Glu Leu Pro Val Ala
290 295 300

Gly Lys Ser Gly Asn Phe Thr Leu His Leu Glu Ala Val Gly Leu Ala
305 310 315 320

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Ser Ile His Leu Gln Gly Gln Gln Leu
325 330 335

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Val Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
340 345 350

Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
355 360 365

Ser Gly Lys Glu Arg Phe Val Trp Arg Pro Leu Asn Asn Leu Ser Arg
370 375 380

Ser Cys Pro Gly Pro Val Leu Glu Ile Gln Glu Ala Arg Leu Leu Ala
385 390 395 400

Glu Arg Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Glu Gly Gln Arg Leu Leu Gly Ala
405 410 415

Thr Val Tyr Ala Ala Glu Ser Ser Ser Gly Ala His Ser Ala Arg Arg
420 425 430

Ile Ser Gly Asp Leu Lys Gly Gly His Leu Val Leu Val Leu Ile Leu
435 440 445

Gly Ala Leu Ser Leu Phe Leu Leu Val Ala Gly Ala Phe Gly Phe His
450 455 460

Trp Trp Arg Lys Gln Leu Leu Leu Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu His
465 470 475 480

Gly Ile Gln Pro Phe Pro Ala Gln Arg Lys Ile Glu Glu Leu Glu Arg
485 490 495

Glu Leu Glu Thr Glu Met Gly Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Gln Leu Glu Pro Glu Pro Arg Gln Leu
515 520

<210> 445
<211> 533
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<220>
<221> MOD_RES
<222> (74)..(74)
<223> Axit amin bất kỳ

<400> 445
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Xaa Ala Pro Gly His Pro Pro
65 70 75 80

Val Pro Gly His Arg Pro Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125

```
Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
    130                 135                 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Thr Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Leu Arg Leu Arg Val Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
                165                 170                 175

Gly Ser Leu Arg Thr Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
            180                 185                 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln
        195                 200                 205

Gly Arg Val Pro Val Gln Gly Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
    210                 215                 220

Phe Leu Phe Leu Pro His Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly
225                 230                 235                 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Ala Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
            260                 265                 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val
        275                 280                 285

Gly Thr Gln Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Pro Asp Leu Leu Val Ala Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg
                325                 330                 335

Leu Gln Gly Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
            340                 345                 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
        355                 360                 365

Cys Glu Val Thr Pro Ala Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro
    370                 375                 380

Leu Asn Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385                 390                 395                 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln
                405                 410                 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
            420                 425                 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Arg Ala Gly
        435                 440                 445

His Leu Pro Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Phe Leu Leu Leu Leu
    450                 455                 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465                 470                 475                 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
                485                 490                 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Leu Glu Pro Glu Pro
            500                 505                 510
```

Glu Leu Glu Arg Glu Leu Gly Pro Glu Pro Glu Pro Gly Pro Glu Pro
515 520 525

Glu Pro Glu Gln Leu
530

<210> 446
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asp, Asn, Ser or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Gln hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Glu hoặc Gly

<400> 446
Asp Ile Asn Pro Asn Xaa Gly Gly Thr Ile Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 447
<211> 441
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 447
Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala
115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu
130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser
145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
165 170 175

```
Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg
            180                 185                 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln
        195                 200                 205

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
    210                 215                 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
225                 230                 235                 240

Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
                245                 250                 255

Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu
            260                 265                 270

Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr
        275                 280                 285

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

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305                 310                 315                 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
                325                 330                 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val
            340                 345                 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln
        355                 360                 365
```

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser
405 410 415

Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu Leu His His His
420 425 430

His His His His His His Gly Gly Gln
435 440

<210> 448
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 448
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 449
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 450
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 450
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 451
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 451
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 452
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 452
Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 453
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 453
Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 454
Asp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 455
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 455
Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 456
Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 457
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 457
Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 458
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 458
Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 459
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 459
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 460
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 460
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 461
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 461
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 462
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 462
Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr Ser Val
1 5 10 15

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

Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly Asp
35 40 45

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

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

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

Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 463
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 463
Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr Ser Val
1 5 10 15

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

Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly Asp
35 40 45

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Glu
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

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

Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 464
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 464
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 465
Lys Thr Ser Gln Asn Ile Phe Glu Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 466
Asn Ala Ser Pro Leu Gln Ala

1 5

<210> 467
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 467
His Gln Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 468
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr His Met Ala
1 5 10

<210> 469
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 469
Ser Ile Thr Leu Asp Ala Thr Tyr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 470
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 470
His Arg Gly Phe Ser Val Trp Leu Asp Tyr
1   5   10