



(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)



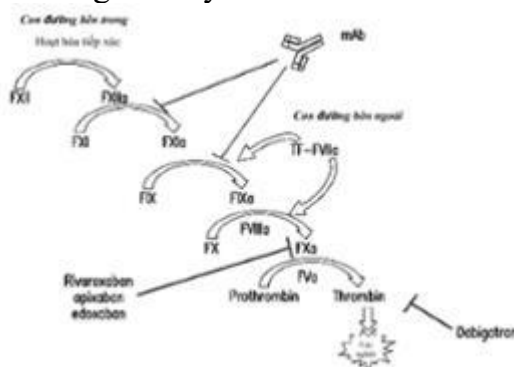
1-0037251

(51)⁸ C07K 16/36; A61K 39/00; A61K 39/395 (13) B

- (21) 1-2018-05678 (22) 12/06/2017
(86) PCT/US2017/036940 12/06/2017 (87) WO 2017/218371 21/12/2017
(30) 62/349,888 14/06/2016 US
(45) 25/10/2023 427 (43) 25/06/2019 375A
(73) 1. Merck Sharp & Dohme LLC (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
2. ADIMAB, LLC (US)
7 Lucent Drive Lebanon, NH 03766, United States of America
(72) CHEN, Zhu (US); ELLSWORTH, Kenneth, P. (US); MILLIGAN, James (US);
OLDHAM, Elizabeth (US); SEIFFERT, Dietmar (US); GANTI, Vaishnavi (US);
TABRIZIFARD, Mohammad (US); PRINZ, Bianka (DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG YẾU TỐ GÂY ĐÔNG MÁU XI VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI và ức chế sự hoạt hóa của FXI ở người bằng yếu tố gây đông máu XIIa cũng như sự hoạt hóa của FIX bằng FXIa. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất kháng thể và chế phẩm chứa kháng thể này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) ở người và ức chế sự hoạt hóa của FXI bằng yếu tố gây đông máu XIIa cũng như hoạt tính của FXIa lên yếu tố IX (FIX).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rối loạn huyết khối tắc mạch, bao gồm cả huyết khối tĩnh mạch và huyết khối động mạch, vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh và tử vong ở thế giới phương tây mặc dù có sẵn rất nhiều loại thuốc chống đông máu, như chất đối kháng vitamin K (VKA), heparin, và chất ức chế trombin trực tiếp (Weitz et al., Chest 2008, 133: 234S-256S; Hawkins, Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S). Những loại thuốc này hữu hiệu trong việc giảm nguy cơ huyết khối nhưng chúng gặp phải nhiều hạn chế. Ví dụ, VKA (ví dụ, warfarin) vẫn chất chống đông máu chính dùng qua đường miệng nhưng việc quản lý liệu pháp VKA lại phức tạp do nguy cơ chảy máu đáng kể của nó, khởi phát và phản hồi tác động chậm, và nhiều tương tác do chế độ ăn và thuốc (Hawkins, op. cit.; Ansell J et al., Chest 2008, 133:160S-198S). Thuốc chống đông máu dùng qua đường miệng không phải chất đối kháng vitamin K (NOAC, bao gồm rivaroxaban, apixaban, edoxaban, và dabigatran) đã cho thấy độ hiệu nghiệm ít nhất là không thấp hơn so với warfarin, với ít tương tác do thức ăn và thuốc hơn và không cần phải theo dõi. Tuy nhiên, NOAC vẫn làm tăng nguy cơ chảy máu như được thể hiện ở tỷ lệ mắc chứng chảy máu liên quan về mặt lâm sàng chính hoặc phụ bằng gần 15% trong các thử nghiệm đăng ký của chúng để ngăn ngừa đột quỵ trong rối loạn rung nhĩ (Connolly et al., N Engl J Med 2009, 361:1139-1151; Patel et al., N Engl J Med 2011, 365:883-891; Granger et al., N Engl J Med 2011, 365:981-992; Giugliano et al., N Engl J Med 2013, 369:2093-2104). Điều này phần lớn được quy cho thực tế rằng NOAC hướng đích protein (yếu tố gây đông máu Xa (FXa) và trombin) mà cần thiết cho quá trình đông máu bình thường (cầm máu). Do đó, liệu pháp mới có profin an toàn tốt hơn trong ngăn ngừa và điều trị các bệnh hoặc rối loạn huyết khối là nhu cầu chưa đáp ứng được.

Trong mô hình dạng thác cổ điển của tầng đông máu (Fig.1A), sự đông máu được khởi phát bởi con đường bên ngoài (được hoạt hóa bởi yếu tố mô (TF)) hoặc con đường bên trong (được hoạt hóa bằng tiếp xúc), cả hai con đường này đều nạp vào con đường chung mà có sự tạo ra trombin và hình thành fibrin cao nhất (Furie & Furie, Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne, J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112). Tầng bên ngoài được bắt đầu khi TF có mặt trong thương tổn dưới nội mô và thương tổn xơ vữa động mạch bắt đầu tiếp xúc với máu đang chảy và tạo ra phức hợp với yếu tố gây đông máu VIIa (FVIIa). Phức hợp TF-FVIIa (phức hợp tenase bên ngoài) sau đó khởi phát con đường chung, tức là hoạt hóa FX để tạo ra FXa mà từ đó chuyển hóa protrombin thành trombin. Phức hợp TF-FVIIa cũng có thể hoạt hóa yếu tố gây đông máu IX (FIX) để tạo ra FIXa. FIXa trong phức hợp với yếu tố gây đông máu VIII (FVIIIa) (phức hợp tenase bên trong) có thể phân tách cả cơ chất FX. Tầng bên trong được bắt đầu khi FXIIa được tạo ra thông qua sự hoạt hóa tiếp xúc từ các bề mặt tích điện âm (ví dụ collagen và glycosaminoglycan) và mở rộng việc tạo ra trombin bằng cách hoạt hóa tuần tự FXI, FIX, FX, và protrombin. Trombin, dưới dạng proteaza tận cùng trong tầng đông máu, còn có thể góp phần tạo ra FXIa bằng cách hoạt hóa trực tiếp FXI trong cơ chế phản hồi. Tiểu cầu, một thành phần cầm máu quan trọng khác trong máu tổng thể, có thể được hoạt hóa bằng trombin và sau đó còn có thể hỗ trợ cả sự hình thành FXIa. Sự khuếch đại phụ thuộc vào FXI trong quá trình tạo ra trombin có thể điều hòa gián tiếp sự tiêu fibrin thông qua sự hoạt hóa của chất ức chế tiêu fibrin để hoạt hóa bởi thrombin (TAFI). Do đó FXI tương tác với một vài thành phần trong hệ thống cầm máu và có vai trò then chốt trong quá trình đông máu và tạo huyết khối (Gailani & Renne op. cit.; Emsley et al., Blood 2010, 115:2569-2577).

Yếu tố gây đông máu XI (FXI) là dime được cấu tạo từ các cấu trúc siêu phân tử 80KDa giống hệt nhau, và mỗi cấu trúc siêu phân tử bắt đầu từ đầu tận N gồm có bốn miền hình táo (A1, A2, A3, và A4) và miền xúc tác (Xem Fig.1B). FXI là zymogen (tiền enzym) tuần hoàn trong phức hợp với kininogen phân tử lượng cao (HK). HK gắn kết với miền A2 trong FXI và là đồng yếu tố sinh lý để hoạt hóa FXIIa của FXI thành FXIa. Miền hình táo còn lại trong FXI cũng điều tiết các chức năng sinh lý quan trọng. Ví dụ, vị trí ngoài gắn kết với FIX được định vị nằm trong A3,

trong khi đó điểm gắn kết với FXIIa là nằm trong A4. Các gốc quan trọng đối với quá trình dime hóa FXI cũng được định vị nằm trong A4 (Emsley et al., op. cit.).

Trong những năm gần đây hàng loạt các nỗ lực đã cho thấy rằng FXI đóng vai trò then chốt trong quá trình bệnh lý khi hình thành cục đông với sự đóng góp tương đối nhỏ vào quá trình cầm máu và do đó là đích hứa hẹn cho chứng huyết khối. Dữ liệu chủ chốt hỗ trợ cho ý kiến này được tóm tắt như sau: (1) trong tài liệu Ionis Pharmaceuticals Inc. FXI antisense oligonucleotide (ASO) Phase II trial (Buller et al., *N Engl J Med* 2015, 372:232-240), FXI ASO tạo ra sự giảm đáng kể chứng nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE), với xu hướng ít chảy máu hơn, so với enoxaparin, ở bệnh nhân trải qua toàn bộ quá trình chỉnh hình khớp gối; (2) Human genetics and epidemiological studies (Duga et al., *Semin Thromb Hemost* 2013; Chen et al., *Drug Discov Today* 2014; Key, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014, 2014:66-70) chỉ ra rằng sự thiếu hụt FXI nghiêm trọng (hemophilia C) mang lại sự giảm nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ và chứng huyết khối tĩnh mạch sâu; ngược lại, nồng độ FXI tăng liên quan đến nguy cơ cao hơn đối với VTE và đột quy do thiếu máu cục bộ; và (3) hàng loạt nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy rằng sự ức chế hoặc mất chức năng FXI(a) điều tiết việc bảo vệ huyết khối hoàn toàn mà không gây tổn hại đến sự cầm máu (Chen et al. op. cit.). Lưu ý rằng, kháng thể đơn dòng 14E11 và 1A6 tạo ra sự giảm đông máu đáng kể trong mô hình huyết khối mạch AV dạng bong bóng (Patent Mỹ số 8,388,959; Patent Mỹ số US8,236,316; Tucker et al., *Blood* 2009, 113:936-944; Cheng et al., *Blood* 2010, 116:3981-3989). Hơn nữa, 14E11 (do nó phản ứng chéo với FXI ở chuột nhắt) mang lại sự bảo vệ trong mô hình thí nghiệm chứng đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính ở chuột nhắt (Leung et al., *Transl Stroke Res* 2012, 3:381-389). Các mAB hướng đích FXI bổ sung cũng đã được báo cáo trong các mô hình tiền lâm sàng trong phê chuẩn FXI dưới dạng đích chống huyết khối có nguy cơ chảy máu tối thiểu (van Montfoort et al., *Thromb Haemost* 2013, 110; Takahashi et al., *Thromb Res* 2010, 125:464-470; van Montfoort, Ph.D. Thesis, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 14 November 2014). Do đó, ức chế FXI là chiến lược hứa hẹn cho liệu pháp chống huyết khối mới với profin lợi ích-nguy cơ cải thiện so với các thuốc chống đông máu theo tiêu chuẩn chăm sóc hiện có.

Hiện có nhu cầu y tế lớn chưa đáp ứng được đối với các liệu pháp chống huyết khối cho bệnh nhân có bệnh thận nghiêm trọng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Khoảng 650000 bệnh nhân tại Mỹ có bệnh thận nghiêm trọng hoặc ESRD và các bệnh nhân này phải chịu sự ảnh hưởng cực kỳ cao do các biến chứng huyết khối và huyết khối tắc mạch (MI, đột quỵ/TIA, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), bệnh suy mạch theo con). Các bệnh nhân mắc ESRD cũng có khả năng có các sự kiện chảy máu cao hơn so với dân số chung. Do dạng chống đông máu bất kỳ không được kê một cách phổ biến cho các bệnh nhân mắc ESRD (do nguy cơ chảy máu và thiếu dữ liệu về thuốc chống đông máu dùng qua đường miệng không phải chất đối kháng vitamin K (NOAC) ở ESRD), có nhu cầu về liệu pháp chống huyết khối mà có profin lợi ích-nguy cơ chấp nhận được ở các bệnh nhân này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến kháng thể người có khả năng gắn kết có chọn lọc với yếu tố gây đông máu XI (kháng thể kháng FXI) và ức chế sự đông máu và chứng huyết khối liên quan, tốt hơn là không gây tổn hại cho quá trình cầm máu. Chế phẩm chứa kháng thể kháng yếu tố gây đông máu XI có khả năng gắn kết với epitop đã được xác định của miền hình tảo 3 (A3) của yếu tố gây đông máu XI. Các kháng thể này có hoạt tính trung hòa bằng cách ức chế sự chuyển hóa của dạng zymogen FXI thành dạng được hoạt hóa của nó, FXIa, dưới tác động của FXIIa, và ức chế sự hoạt hóa qua trung gian FXIa của FIX. Các kháng thể này hữu ích để ức chế FXI, có thể mang lại tác dụng chống huyết khối liên quan về mặt lâm sàng với sự giảm nguy cơ gặp các biến chứng chảy máu và do đó mở rộng chỉ số điều trị so với sự ức chế của các yếu tố đông máu hướng xuôi hơn như FXa và trombin. Do đó, các kháng thể này tạo ra phương pháp điều trị để ngăn ngừa các biến chứng huyết khối tắc mạch, ví dụ, ngăn ngừa đột quỵ trong rối loạn rung nhĩ (SPAF).

Một thuận tiện chưa đáp ứng có nguy cơ mắc chứng huyết khối mạch mà có thể có lợi từ việc ức chế FXI là quần thể mắc bệnh thận nghiêm trọng và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), trong đó chất chống đông máu dùng qua đường miệng không phải chất đối kháng vitamin K (NOAC) thường không được sử dụng do mối lo ngại liên quan đến hiện tượng chảy máu, dẫn đến việc thiếu kinh nghiệm trong thử nghiệm

lâm sàng. Kháng thể ở đây tạo ra liệu pháp chống đông máu mới để ngăn ngừa biến chứng huyết khối ở các bệnh nhân mắc ESRD. Kháng thể ở đây có thể tạo ra hiệu quả chống huyết khối có liên quan về mặt lâm sàng đi kèm với nguy cơ chảy máu chấp nhận được ở các bệnh nhân mắc ESRD.

Ngoại trừ ESRD và SPAF, việc ức chế FXI cũng có thể được chỉ định ở các bộ phận bệnh nhân khác nữa có nguy cơ cao mắc chứng huyết khối. Việc ức chế này bao gồm: 1) phòng ngừa chứng nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE) trong phẫu thuật chỉnh hình và/hoặc ngăn ngừa thứ phát VTE; 2) làm giảm sự phân bố lại mạch và/hoặc làm giảm các sự kiện tàn phế bất lợi chính (Major Adverse Limb Event-MALE) trong PAD; 3) liệu pháp hỗ trợ trong ACS.

Sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm ít nhất là sáu vùng quyết định bổ thể (CDR) của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18623p, họ α FXI-18611p, hoặc họ α FXI-18611 hoặc ít nhất là sáu vùng quyết định bổ thể (CDR) của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18623p, họ α FXI-18611p, hoặc họ α FXI-18611 trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể thuộc họ α FXI-18623 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:28 hoặc 29 và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; kháng thể thuộc họ α FXI-18611p bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:21 hoặc 22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; và kháng thể thuộc họ α FXI-18611 bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:23 hoặc 24 và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, sáu CDR bao gồm hoặc gồm CDR1, CDR2, và CDR3 của HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18623p, họ α FXI-18611p, hoặc họ α FXI-18611 và CDR1, CDR2, và CDR3 của LC

thuộc họ α FXI-18623p, họ α FXI-18611p, hoặc họ α FXI-18611, trong đó kháng thể thuộc họ α FXI-118623 bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:28 hoặc 29 và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; kháng thể thuộc họ α FXI-18611p bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:21 hoặc 22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; và, kháng thể thuộc họ α FXI-18611 bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:23 hoặc 24 và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:21, 22, 23, và 24; và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; trong đó khung vùng biến đổi HC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và khung vùng biến đổi LC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:21, 22, 23, và 24; và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:28 và 29; và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; trong đó khung vùng biến đổi HC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và khung vùng biến đổi LC có thể bao gồm

đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm vùng biến đổi HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:28 và 29; và vùng biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 ở người. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định này có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng. Theo các khía cạnh cụ thể, miền hằng định này có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể nêu trên bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 hoặc IgG4 ở người. Theo một khía cạnh khác, miền hằng định chuỗi nặng là của isotyp IgG4 và còn bao gồm đột biến thay thế gốc serin ở vị trí 228 (đánh số EU) bằng prolin, tương ứng với vị trí 108 của SEQ ID NO:16 hoặc 17 (Serin ở vị trí 108).

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể nêu trên bao gồm miền hằng định HC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể nêu trên bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ thuộc loại kapa hoặc lambda ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể nêu trên bao gồm miền hằng định LC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:33, 35, 37, 39, 45, 47, 49, 51, 57, 59, 61, 63, 69, 71, 73, và 75; và LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:26.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm HC có trình tự axit amin được chọn từ nhóm các trình tự axit amin gồm SEQ ID NO:41, 43, 53, 55, 65, 67, 77, và 79; và LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (a) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 28 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; (b) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 29 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; (b) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 21 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (c) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:22 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (d) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 23 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25, hoặc (e) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 24 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25.

Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các phương án cụ thể, vùng biến đổi HC và LC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, miền hằng định HC và LC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng. Theo các khía cạnh cụ thể, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các phương án cụ thể, vùng biến đổi HC và LC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và miền hằng định HC và LC có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng. Theo các khía cạnh cụ thể, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này còn bao gồm miền hằng định HC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này còn bao gồm miền hằng định LC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (a) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 28 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; (b) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 29 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30; (c) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 21 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (d) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:22 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (e) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:23 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (f) miền biến đổi chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 24 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:25; (g) biến thể của (a), (b), (c), (d), (e), hoặc (f) trong đó khung vùng biến đổi HC bao gồm đột biến thay thế, thêm

đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng; hoặc, (h) biến thể của (a), (b), (c), (d), (e), (f), hoặc (g) trong đó khung vùng biến đổi LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm (a) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3; (b) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:4; hoặc (c) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:10. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 ở người. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng như được so sánh với trình tự axit amin của miền hằng định chuỗi nặng tự nhiên đối với isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 ở người. Theo các khía cạnh cụ thể, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 hoặc IgG4 ở người. Theo một khía cạnh khác, miền hằng định chuỗi nặng là của isotyp IgG4 và còn bao gồm đột biến

thay thế gốc serin ở vị trí 228 (đánh số EU) bằng prolin, tương ứng với vị trí 108 của SEQ ID NO:16 hoặc 17 (Serin ở vị trí 108).

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG4 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG1 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:18 hoặc 19. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm:

(a) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7; hoặc

(b) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:13. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ (LC) bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc

10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG4 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG1 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:18 hoặc 19 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm:

(a) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3; và

(b) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn

kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người, hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng so với trình tự axit amin của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 tự nhiên, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 hoặc IgG4 ở người hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo một khía cạnh khác, miền hằng định chuỗi nặng là của isotyp IgG4 và còn bao gồm đột biến thay thế gốc serin ở vị trí 228 (đánh số EU) bằng prolin, tương ứng với vị trí 108 của SEQ ID NO:16 hoặc 17 (Serin ở vị trí 108).

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG4 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong

SEQ ID NO:16 hoặc 17 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG1 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:18 hoặc 19 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm:

(a) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:4; và

(b) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người, hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế

sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng so với trình tự axit amin của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 tự nhiên, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 hoặc IgG4 ở người hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo một khía cạnh khác, miền hằng định chuỗi nặng là của isotyp IgG4 và còn bao gồm đột biến thay thế gốc serin ở vị trí 228 (đánh số EU) bằng prolin, tương ứng với vị trí 108 của SEQ ID NO:16 hoặc 17 (Serin ở vị trí 108).

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG4 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG1 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong

SEQ ID NO:18 hoặc 19 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm:

(a) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:10; và

(b) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:13. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng so với trình tự axit amin của isotyp

IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 tự nhiên, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo các khía cạnh khác, miền hằng định có thể bao gồm lysin đầu tận C hoặc có thể thiếu lysin đầu tận C.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 hoặc IgG4 ở người hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX. Theo một khía cạnh khác, miền hằng định chuỗi nặng là của isotyp IgG4 và còn bao gồm đột biến thay thế gốc serin ở vị trí 228 (đánh số EU) bằng prolin, tương ứng với vị trí 108 của SEQ ID NO:16 hoặc 17 (Serin ở vị trí 108).

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG4 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng IgG1 chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:18 hoặc 19 hoặc biến thể của chúng bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất kháng thể bao gồm: (a) chuỗi nặng (HC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền

biến đổi bao gồm (i) khung HC và vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:10; (ii) khung HC và vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3; (iii) khung HC và vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:4; (iv) biến thể của (i), (ii), hoặc (iii) trong đó ít nhất là một trong số HC CDR 1, HC-CDR 2, hoặc CDR 3 bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, hoặc 3 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng; hoặc (v) biến thể của (i), (ii), (iii), hoặc (iv) trong đó khung HC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng; (b) chuỗi nhẹ (LC) có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm (i) khung LC và chuỗi nhẹ bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:13; (ii) khung LC và vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7; (iii) biến thể của (i) hoặc (ii) trong đó ít nhất là một trong số LC CDR 1, LC-CDR 2, hoặc LC-CDR 3 bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, hoặc 3 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng; hoặc (iv) biến thể của (i), (ii), hoặc (iii) trong đó khung LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng; hoặc (c) HC từ (a) và LC từ (b); trong đó kháng thể này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể theo điểm 18, trong đó miền hằng định HC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể theo điểm 18 hoặc 19, trong đó miền hằng định LC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 33 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 35 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 45 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 47 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 49 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 51 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 59 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 61 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 63 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 69 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 33 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 71 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 73 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 75 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 39 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 41 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 43 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 53 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 55 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 57 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 65 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 67 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 69 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 77 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 79 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên phong bế chéo hoặc cạnh tranh với sự gắn kết của kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự

axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, hoặc 75 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26; hoặc kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, hoặc 79 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 31 với điều kiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này không chứa trình tự axit amin ở chuột hoặc chuột cống.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên không chứa trình tự axit amin không phải của người.

Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm (i) miền hằng định IgG1 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó hoặc (ii) miền hằng định IgG4 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất một đột biến thay thế serin ở vị trí 228 (đánh số EU) hoặc vị trí 108 như được thể hiện ở đây bằng gốc prolin.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà ít nhất là thiếu lysin ở đầu tận C.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các trình tự miền biến đổi bao gồm đặc tính khung của kháng thể người.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên ở người phong bế chéo hoặc cạnh tranh với sự gắn kết của kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, hoặc 75 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 26; hoặc kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện

trong SEQ ID NO:39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, hoặc 79 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên không chứa trình tự axit amin không phải của người.

Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm (i) miền hằng định IgG1 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó hoặc (ii) miền hằng định IgG4 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất một đột biến thay thế serin ở vị trí 228 (đánh số EU) hoặc vị trí 108 như được thể hiện ở đây bằng gốc prolin.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà ít nhất là thiếu lysin ở đầu tận C.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các trình tự miền biến đổi bao gồm đặc tính khung của kháng thể người.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên gắn kết với epitop trên yếu tố gây đông máu XI (FXI) chứa trình tự axit amin YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) và trình tự axit amin HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) với điều kiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này không chứa trình tự axit amin ở chuột hoặc chuột cống. Theo các phương án cụ thể, sự gắn kết với epitop được xác định bằng phép đo phổ khối trao đổi hydro deuteri.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên không chứa trình tự axit amin không phải của người.

Theo một phương án khác, kháng thể này bao gồm (i) miền hằng định IgG1 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó hoặc (ii) miền hằng định IgG4 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, hoặc 4 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là một đột biến thay thế serin ở vị trí 228 (đánh số EU) hoặc vị trí 108 như được thể hiện ở đây bằng gốc prolin.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà ít nhất là thiếu lysin ở đầu tận C.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các trình tự miền biến đổi bao gồm đặc tính khung của kháng thể người.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên ở người gắn kết với epitop trên yếu tố gây đông máu XI (FXI) chứa trình tự axit amin YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) và trình tự axit amin HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) với điều kiện kháng thể bao gồm (i) miền hằng định IgG1 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó hoặc (ii) miền hằng định IgG4 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó. Theo các phương án cụ thể, việc gắn kết với epitop được xác định bằng phép đo phổ khối trao đổi hydro deuteri.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG4 là biến thể mà bao gồm ít nhất là một đột biến thay thế serin ở vị trí 228 (đánh số EU) hoặc vị trí 108 như được thể hiện ở đây bằng gốc prolin.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà ít nhất là thiếu lysin ở đầu tận C.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các trình tự miền biến đổi bao gồm đặc tính khung của kháng thể người.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử axit nucleic đã phân lập mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ hoặc miền biến đổi chuỗi nặng của một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được biến đổi giống như của người gắn kết với epitop trên yếu tố gây đông máu XI (FXI) chứa trình tự axit amin YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) và trình tự axit amin HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) với điều kiện kháng thể này bao gồm (i) miền hằng định IgG1 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó hoặc (ii) miền hằng định IgG4 ở người hoặc biến thể hoặc dẫn xuất đã cải biến của nó. Theo các phương án cụ thể, sự gắn kết với epitop được xác định bằng phép đo phổ khối trao đổi hydro deuteri.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà bao gồm ít nhất là đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG4 là biến thể mà bao gồm ít nhất là một đột biến thay thế serin ở vị trí 228 (đánh số EU) hoặc vị trí 108 như được thể hiện ở đây bằng gốc prolin.

Theo một phương án khác, miền hằng định IgG1 hoặc IgG4 là biến thể mà ít nhất là thiếu lysin ở đầu tận C.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các trình tự miền biến đổi bao gồm đặc tính khung của kháng thể người.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử axit nucleic đã phân lập mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ hoặc miền biến đổi chuỗi nặng của một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thuộc một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh huyết khối tắc mạch ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thuộc một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh huyết khối tắc mạch ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thuộc một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng kháng thể thuộc một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên để bào chế thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể thuộc một kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu ở trên để điều trị rối loạn hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (i) chuỗi nặng có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm chuỗi nặng chứa vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3 hoặc 4; và (ii) chuỗi nhẹ có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp tế bào vật chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng và phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ; và bước nuôi cấy tế bào vật chủ trong các điều kiện và thời gian đủ để sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể bao gồm miền hằng định chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc hoặc tế bào phôi nhân thận 293 ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào nấm men hoặc tế bào nấm sợi.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (i) chuỗi nặng có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm chuỗi nặng chứa vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3 hoặc 4; và (ii) chuỗi nhẹ có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp tế bào vật chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng và phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ; và bước nuôi cấy tế bào vật chủ trong các điều kiện và thời gian đủ để sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc hoặc tế bào phôi nhân thận 293 ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào nấm men hoặc tế bào nấm sợi.

Phương pháp sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (i) miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:2, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:3 hoặc 4 hoặc HC-CDR 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:10; và (ii) miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:5, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:6, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:7 hoặc LC-CDR 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:13, trong đó phương pháp này bao gồm: bước cung cấp tế bào vật chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng và phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ; và bước nuôi cấy tế bào vật chủ trong các điều kiện và thời gian đủ để sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG4.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi nhẹ kappa ở người hoặc chuỗi nhẹ lambda ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, kháng thể này bao gồm miền hằng định chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc hoặc tế bào phôi nhân thận 293 ở người.

Theo các khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế, tế bào vật chủ là tế bào nấm men hoặc tế bào nấm sợi.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể đã nêu ở trên và chất mang được dụng. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm này chứa hỗn hợp của kháng thể bao gồm chuỗi nặng có lysin đầu tận C và kháng thể bao gồm chuỗi nặng thiếu lysin đầu tận C. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm này chứa kháng thể được bộc lộ ở đây, trong đó dạng kháng thể chiếm ưu thế bao gồm chuỗi nặng có lysin đầu tận C. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm này chứa kháng thể được bộc lộ ở đây, trong đó dạng kháng thể chiếm ưu thế bao gồm chuỗi nặng thiếu lysin đầu tận C. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm này chứa kháng thể được bộc lộ ở đây, trong đó khoảng 100% kháng thể trong chế phẩm bao gồm chuỗi nặng thiếu lysin đầu tận C.

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể” dùng để chỉ toàn bộ globulin miễn dịch, bao gồm các dạng được sản xuất theo cách tái tổ hợp và bao gồm dạng bất kỳ của kháng thể mà có hoạt tính sinh học mong muốn. Do đó, thuật ngữ này được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và cụ thể là bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đơn dòng (bao gồm kháng thể đơn dòng có chiều dài đầy đủ), kháng thể đa dòng, kháng thể nhiều đặc hiệu (ví dụ, kháng thể hai đặc hiệu), kháng thể được biến đổi giống như của người, kháng thể người đầy đủ, kháng thể hai paratop, và kháng thể khảm. “Kháng thể gốc” là kháng thể thu được do hệ miễn dịch tiếp xúc với kháng nguyên trước khi cải biến kháng thể này để sử dụng theo mục đích đã định, như biến đổi kháng thể giống như của người để sử dụng làm kháng thể điều trị ở người.

“Kháng thể”, theo một phương án, dùng để chỉ glycoprotein bao gồm ít nhất là hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được nối qua lại bằng liên kết disulfua, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó. Mỗi chuỗi nặng được hình thành từ vùng biến đổi chuỗi nặng (được viết tắt ở đây là V_H) và vùng hằng định chuỗi nặng. Trong

một số kháng thể IgG, IgD và IgA có trong tự nhiên, vùng hằng định chuỗi nặng được hình thành từ ba miền, CH1, CH2 và CH3. Trong một số kháng thể có trong tự nhiên, mỗi chuỗi nhẹ được hình thành từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ (được viết tắt ở đây là V_L) và vùng hằng định chuỗi nhẹ. Vùng hằng định chuỗi nhẹ được hình thành từ một miền, CL. Vùng V_H và V_L có thể được chia nhỏ hơn nữa thành các vùng có tính siêu biến, gọi là vùng quyết định bổ thể (CDR), được bố trí rải rác với các vùng được bảo toàn nhiều hơn, gọi là vùng khung (FR). Mỗi V_H và V_L được cấu tạo từ ba CDR và bốn FR, được bố trí từ đầu tận amino đến đầu tận carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa miền gắn kết mà tương tác với kháng nguyên. Vùng hằng định của kháng thể có thể điều tiết sự gắn kết của globulin miễn dịch với các mô vật chủ hoặc các yếu tố, bao gồm các tế bào khác nhau của hệ miễn dịch (ví dụ, tế bào tác động) và thành phần thứ nhất (C1q) của hệ bổ thể cổ điển.

Nhìn chung, đơn vị cấu trúc cơ bản của kháng thể bao gồm tetrame. Mỗi tetrame bao gồm hai cặp chuỗi polypeptit giống hệt nhau, mỗi cặp có một chuỗi “nhẹ” (khoảng 25 kDa) và một chuỗi “nặng” (khoảng 50-70 kDa). Phần đầu tận amino của mỗi chuỗi bao gồm vùng biến đổi có khoảng từ 100 đến 110 axit amin hoặc nhiều hơn chịu trách nhiệm cơ bản về sự nhận diện kháng nguyên. Phần đầu tận carboxy của chuỗi nặng có thể xác định vùng hằng định chịu trách nhiệm cơ bản về chức năng tác động. Thông thường, các chuỗi nhẹ ở người được phân loại dưới dạng chuỗi nhẹ kappa và lambda. Ngoài ra, các chuỗi nặng ở người thường được phân loại dưới dạng mu, delta, gama, alpha, hoặc epsilon, và xác định isotyp của kháng thể dưới dạng IgM, IgD, IgG, IgA, và IgE, một cách tương ứng. Trong chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, vùng biến đổi và vùng hằng định được nối lại bởi vùng “J” có khoảng 12 axit amin hoặc nhiều hơn, với chuỗi nặng còn bao gồm vùng “D” có khoảng nhiều hơn 10 axit amin. Xem một cách tổng quát, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Chuỗi nặng của kháng thể có thể có hoặc có thể không chứa lysin (K) tận cùng, hoặc glyxin và lysin (GK) tận cùng. Do đó, theo các phương án cụ thể của kháng thể ở đây mà bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng, trình tự axit amin được thể

hiện ở đây thiếu lysin tận cùng nhưng kết thúc bằng gốc glyxin còn bao gồm các phương án trong đó gốc glyxin tận cùng cũng bị thiếu. Điều này là do lysin tận cùng và đôi khi là glyxin và lysin cùng được phân tách trong quá trình biểu hiện kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, “mảnh liên kết kháng nguyên” dùng để chỉ các mảnh của kháng thể, tức là các mảnh kháng thể mà vẫn giữ được khả năng gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên được gắn kết bởi kháng thể có chiều dài đầy đủ, ví dụ, các mảnh vẫn giữ được một hoặc nhiều vùng CDR. Các ví dụ về mảnh liên kết kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab, Fab', F(ab')₂, và Fv; các kháng thể thể đôi; các phân tử kháng thể chuỗi đơn, ví dụ, sc-Fv; các kháng thể thể nano và kháng thể nhiều đặc hiệu được tạo ra từ mảnh kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, “mảnh Fab” được hình thành từ một chuỗi nhẹ và C_H1 và vùng biến đổi của một chuỗi nặng. Chuỗi nặng của phân tử Fab không thể tạo ra liên kết disulfua với một phân tử chuỗi nặng khác. “Mảnh Fab” có thể là sản phẩm của quá trình phân tách papain của kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, “mảnh Fab” chứa một chuỗi nhẹ và một phần hoặc một mảnh của một chuỗi nặng mà chứa miền V_H và miền C_H1 và cả vùng nằm giữa miền C_H1 và miền C_H2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi có thể được tạo ra giữa hai chuỗi nặng của hai mảnh Fab' để tạo ra phân tử F(ab')₂.

Như được sử dụng ở đây, “mảnh F(ab')₂” chứa hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng chứa miền V_H và một phần của vùng hằng định nằm giữa miền C_H1 và miền C_H2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi được tạo ra giữa hai chuỗi nặng này. Do đó, mảnh F(ab')₂ được cấu tạo từ hai mảnh Fab' mà được giữ cùng nhau bởi liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng. “Mảnh F(ab')₂” có thể là sản phẩm của quá trình phân tách pepsin của kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, “vùng Fv” bao gồm các vùng biến đổi từ cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, nhưng thiếu vùng hằng định.

Các cấu trúc này và các cấu trúc tiềm năng khác được mô tả trong Chan & Carter (2010) Nat. Rev. Immunol. 10:301. Các mảnh kháng thể này thu được bằng

cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các mảnh này được sàng lọc về tính hữu ích theo cách giống như kháng thể nguyên vẹn. Phần gắn kết kháng nguyên có thể được sản xuất ra bằng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp, hoặc bằng cách phân tách enzym hoặc phân tách hóa học các globulin miễn dịch nguyên vẹn.

Như được sử dụng ở đây, vùng “Fc” chứa hai mảnh chuỗi nặng bao gồm miền C_{H1} và miền C_{H2} của kháng thể. Hai mảnh chuỗi nặng này được giữ cùng nhau bởi hai hoặc nhiều liên kết disulfua và bằng các tương tác kỵ nước của miền C_{H3} .

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể thể đôi” dùng để chỉ mảnh kháng thể nhỏ có hai điểm gắn kết kháng nguyên, mảnh này bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) được nối với miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) trong cùng một chuỗi polypeptit (V_H-V_L hoặc V_L-V_H). Bằng cách sử dụng tác nhân liên kết mà quá ngắn để cho phép bắt cặp giữa hai miền trên cùng một chuỗi, các miền này bị buộc phải bắt cặp với các miền bổ cứu của một chuỗi khác và tạo ra hai điểm gắn kết kháng nguyên. Các kháng thể thể đôi được mô tả đầy đủ hơn trong, ví dụ, EP 404,097; WO 93/11161; và Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448. Để có cái nhìn tổng quan về các biến thể kháng thể được xử lý kỹ thuật, xem một cách tổng quát trong Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể hai đặc hiệu” là kháng thể lai nhân tạo có hai cặp chuỗi nặng/nhẹ khác nhau và do đó có hai điểm gắn kết khác nhau. Ví dụ, kháng thể hai đặc hiệu có thể bao gồm cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ nhất bao gồm một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ của kháng thể thứ nhất bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể α FXI-13654p, α FXI-13716p, hoặc α FXI-13716 hoặc các phương án trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR này có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng cùng với cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ hai bao gồm một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ của kháng thể thứ hai có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên đang quan tâm khác với FXI. Kháng thể hai đặc hiệu có thể được sản xuất ra bằng các phương pháp khác nhau bao gồm dung hợp các thể lai hoặc liên kết mảnh 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 hai đặc hiệu có thể được tạo ra dưới dạng “kháng thể thể đôi” (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).

Như được sử dụng ở đây, kháng thể “đã phân lập” hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là tự do ít nhất một phần khỏi các phân tử sinh học khác từ tế bào hoặc môi trường nuôi cấy tế bào trong đó chúng được sản xuất. Các phân tử sinh học như vậy bao gồm axit nucleic, protein, lipid, hydrat cacbon, hoặc vật liệu khác như phân mảnh tế bào và môi trường sinh trưởng tế bào. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã phân lập còn có thể ít nhất một phần tự do khỏi các thành phần của hệ biểu hiện như phân tử sinh học từ tế bào vật chủ hoặc môi trường sinh trưởng của chúng. Nhìn chung, thuật ngữ “được phân lập” không được dự định là dùng để chỉ sự không có mặt hoàn toàn của các phân tử sinh học này hoặc sự không có mặt của nước, chất đệm, hoặc muối hoặc các thành phần của dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh này.

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể đơn dòng” dùng để chỉ quần thể các kháng thể gần như thuần nhất, tức là, các phân tử kháng thể bao gồm quần thể này là giống hệt về trình tự axit amin ngoại trừ các đột biến có trong tự nhiên có thể có mà có thể có mặt với các lượng rất nhỏ. Ngược lại, chế phẩm kháng thể thông thường (đa dòng) thường bao gồm vô số các kháng thể khác nhau có các trình tự axit amin khác nhau trong miền biến đổi của chúng mà thường đặc hiệu đối với các epitop khác nhau. Dạng cải biến “đơn dòng” chỉ đặc tính của kháng thể như thu được từ quần thể gần như thuần nhất của các kháng thể, và không được giải thích là yêu cầu 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 lai hóa được mô tả lần đầu tiên trong Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp ADN tái tổ hợp (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 4,816,567). “Kháng thể đơn dòng” cũng có thể được phân lập từ các thư viện kháng thể thực khuẩn thể bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 và

Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, ví dụ. Xem cả trong Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

Như được sử dụng ở đây, “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 (i) kháng thể thứ nhất và thứ hai này 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) hoặc (ii) kháng thể thứ nhất và thứ hai này là từ các isotyp khác nhau, ví dụ, miền biến đổi từ kháng thể IgG1 và miền hằng định từ kháng thể IgG4, ví dụ, α FXI-13465p-IgG4 (S228P). Theo một khía cạnh, các miền biến đổi thu được từ kháng thể người (“kháng thể gốc”), và các trình tự miền hằng định thu được từ kháng thể không phải của người (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ, khỉ đột, ngựa). Theo một khía cạnh khác, các miền biến đổi thu được từ kháng thể không phải của người (“kháng thể gốc”) (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ, khỉ đột, ngựa), và các trình tự miền hằng định thu được từ kháng thể người. Theo một khía cạnh khác, các miền biến đổi thu được từ kháng thể IgG1 ở người (“kháng thể gốc”), và các trình tự miền hằng định thu được từ kháng thể IgG4 ở người.

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể được biến đổi giống như của người” dùng để chỉ các dạng kháng thể chứa các trình tự từ cả kháng thể người và kháng thể không phải của người (ví dụ, chuột, chuột cống). Nhìn chung, kháng thể được biến đổi giống như của người này bao gồm tất cả trong số ít nhất là một, và thường là hai, miền biến đổi, trong đó các vòng siêu biến tương ứng với các vòng siêu biến của globulin miễn dịch không phải của người, và tất cả hoặc gần tất cả các vùng khung (FR) là các vùng khung của trình tự globulin miễn dịch ở người. Kháng thể được biến đổi giống như của người có thể tùy ý bao gồm ít nhất là một phần của vùng hằng định globulin miễn dịch ở người (Fc).

Như được sử dụng ở đây, “kháng thể người đầy đủ” dùng để chỉ kháng thể chứa trình tự axit amin của globulin miễn dịch ở người hoặc các trình tự biến thể của nó bao gồm các đột biến được đưa vào theo cách tái tổ hợp để tạo ra kháng thể người đầy đủ có chức năng hoặc hiệu quả biến đổi so với kháng thể thiếu các đột biến này. Kháng thể người đầy đủ không chứa trình tự axit amin của globulin miễn dịch không

phải của người, ví dụ, miền hằng định và miền biến đổi, bao gồm CDR bao gồm các trình tự ở người ngoại trừ trình tự được tạo ra từ các đột biến được mô tả trên đây. Kháng thể người đầy đủ có thể chứa trình tự axit amin của kháng thể hoặc globulin miễn dịch thu được từ thư viện kháng thể người đầy đủ mà tính đa dạng trong thư viện này được tạo ra *in silico* (Xem ví dụ, patent Mỹ số 8,877,688 hoặc 8,691,730). Kháng thể người đầy đủ bao gồm các kháng thể như vậy được sản sinh ra trong sinh vật không phải là người, ví dụ, kháng thể người đầy đủ có thể chứa chuỗi hydrat cacbon của chuột nếu được sản sinh ra trong 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 hoặc chuột” dùng để chỉ kháng thể chỉ chứa trình tự globulin miễn dịch ở chuột nhắt hoặc chuột. Theo một cách khác, kháng thể người đầy đủ có thể chứa chuỗi hydrat cacbon của chuột cống nếu được sản sinh ra trong chuột cống, trong tế bào chuột cống, hoặc trong tế bào lai có nguồn gốc từ tế bào chuột cống. Tương tự, “kháng thể chuột cống” dùng để chỉ kháng thể chỉ chứa trình tự globulin miễn dịch ở chuột cống.

Như được sử dụng ở đây, “trình tự axit amin không phải của người” đối với kháng thể hoặc globulin miễn dịch dùng để chỉ trình tự axit amin là đặc trưng của trình tự axit amin của động vật có vú không phải người. Thuật ngữ này không chứa trình tự axit amin của kháng thể hoặc globulin miễn dịch thu được từ thư viện kháng thể người đầy đủ mà tính đa dạng trong thư viện này được tạo ra *in silico* (Xem ví dụ, patent Mỹ số 8,877,688 hoặc 8,691,730).

Như được sử dụng ở đây, “chức năng tác động” dùng để chỉ các hoạt tính sinh học có thể quy cho vùng Fc của kháng thể, mà thay đổi theo isotyp của kháng thể. Các ví dụ về chức năng tác động của kháng thể bao gồm: khả năng gắn kết C1q và tính gây độc tế bào phụ thuộc vào bổ thể (CDC); khả năng gắn kết thụ thể Fc; tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc vào kháng thể (ADCC); chức năng thực bào; chức năng điều hòa giảm các thụ thể bề mặt tế bào (ví dụ, thụ thể tế bào B); và chức năng hoạt hóa tế bào B.

Vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/nặng tạo ra điểm gắn kết kháng thể. Do đó, nhìn chung, kháng thể nguyên vẹn có hai điểm gắn kết. Ngoại trừ trong kháng

thể hai chức năng hoặc kháng thể hai đặc hiệu, hai điểm gắn kết nhìn chung là giống nhau.

Thông thường, miền biến đổi của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ bao gồm ba vùng siêu biến, còn được gọi là vùng quyết định bổ thể (CDR), nằm bên trong vùng khung (FR) tương đối bảo toàn. Các CDR thường được sắp xếp thẳng hàng bởi vùng khung, có thể gắn kết với epitop đặc hiệu. Nhìn chung, từ đầu tận N đến đầu tận C, cả miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng đều bao gồm FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Việc quy định các axit amin cho mỗi miền nhìn chung là theo các định nghĩa trong *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.

Như được sử dụng ở đây, “vùng siêu biến” dùng để chỉ các gốc axit amin của kháng thể mà chịu trách nhiệm về sự gắn kết kháng nguyên. Vùng siêu biến bao gồm các gốc axit amin từ “vùng quyết định bổ thể” hoặc “CDR” (tức là CDRL1, CDRL2 và CDRL3 trong miền biến đổi chuỗi nhẹ và CDRH1, CDRH2 và CDRH3 trong miền biến đổi chuỗi nặng). Xem Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (xác định các vùng CDR của kháng thể bằng trình tự); xem cả trong Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (xác định các vùng CDR của kháng thể bằng cấu trúc).

Như được sử dụng ở đây, gốc “khung” hoặc “FR” dùng để chỉ các gốc của miền biến đổi khác với các gốc của vùng siêu biến được định nghĩa ở đây dưới dạng gốc CDR.

Như được sử dụng ở đây, “biến thể được cải biến theo hướng bảo toàn” hoặc “đột biến thay thế bảo toàn” dùng để chỉ các đột biến thay thế axit amin bằng các axit amin khác có các đặc tính tương tự (ví dụ, điện tích, kích cỡ chuỗi bên, kỵ nước/ưa nước, cấu dạng mạch chính và độ cứng, v.v.), sao cho các thay đổi có thể thường xuyên được tạo ra mà không làm thay đổi hoạt tính sinh học của protein. Người có

hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận ra rằng, nhìn chung, các đột biến thay thế axit amin đơn lẻ trong các vùng không thiết yếu của polypeptit gần như không làm thay đổi 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 đột biến thay thế của các axit amin tương tự về mặt cấu trúc hoặc chức năng ít có khả năng phá vỡ hoạt tính sinh học này hơn. Các đột biến thay thế bảo toàn lấy làm ví dụ được nêu trong bảng dưới đây.

Gốc ban đầu	Đột biến thay thế bảo toàn	Gốc ban đầu	Đột biến thay thế bảo toàn
Ala (A)	Gly; Ser	Leu (L)	Ile; Val
Arg (R)	Lys; His	Lys (K)	Arg; His
Asn (N)	Gln; His	Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Asp (D)	Glu; Asn	Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln	Tyr (Y)	Trp; Phe
Ile (I)	Leu; Val	Val (V)	Ile; Leu

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “epitop” hoặc “quyết định kháng nguyên” dùng để chỉ điểm nằm trên kháng nguyên (ví dụ, FXI) mà globulin miễn dịch hoặc kháng thể gắn kết đặc hiệu với. Epitop bên trong kháng nguyên protein có thể được tạo ra từ cả các axit amin liền kề (thường là epitop mạch thẳng) hoặc các axit amin không liền kề được chồng lên bởi phần gấp bậc ba của protein (thường là epitop cấu dạng). Epitop được tạo ra từ các axit amin liền kề thường là, nhưng không phải luôn luôn, được giữ lại khi tiếp xúc với dung môi biến tính, trong khi đó epitop được tạo ra bởi các phần gấp bậc ba thường bị mất đi khi xử lý bằng dung môi biến tính. Epitop thường bao gồm ít nhất là 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 axit amin trong cấu dạng không gian duy nhất. Các phương pháp để xác định xem epitop nào được gắn kết bởi kháng thể được cho (tức là, vẽ bản đồ epitop) là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, thử nghiệm thẩm tách miễn dịch và kết tủa miễn dịch, trong đó các peptit chồng lặp hoặc liền kề (ví dụ, từ FXI) được thử nghiệm về tính phản ứng với kháng thể được cho (ví dụ, kháng thể kháng FXI). Các phương pháp xác định cấu dạng không gian của các epitop bao gồm các kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật này và các kỹ thuật được mô tả ở đây, ví dụ, tinh thể học tia x, cộng

hưởng từ nhân hai chiều, và HDX-MS (xem, ví dụ, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)).

Thuật ngữ “vẽ bản đồ epitop” dùng để chỉ quy trình nhận biết các quyết định phân tử trên kháng nguyên bao gồm việc nhận diện kháng thể-kháng nguyên.

Thuật ngữ “gắn kết với cùng một epitop” khi đề cập đến hai hoặc nhiều kháng thể có nghĩa là kháng thể gắn kết với cùng một đoạn của các gốc axit amin, như được xác định bằng phương pháp được cho. Các kỹ thuật để xác định xem kháng thể có gắn kết với “cùng một epitop trên FXI” với các kháng thể được mô tả ở đây hay không bao gồm, ví dụ, phương pháp vẽ bản đồ epitop, như, phân tích tia x các tinh thể của phức hợp kháng nguyên:kháng thể, tạo ra sự phân giải nguyên tử của epitop, và đo phổ khối trao đổi hydro/deuteri (HDX-MS). Các phương pháp khác để theo dõi sự gắn kết của kháng thể với mảnh kháng nguyên (ví dụ, mảnh phân giải protein) hoặc với các biến thể đột biến của kháng nguyên mà sự mất gắn kết do cải biến gốc axit amin trong trình tự kháng nguyên thường được coi là chỉ định của thành phần epitop (ví dụ, tạo đột biến quét alanin--Cunningham & Wells (1985) Science 244:1081). Ngoài ra, các phương pháp tổ hợp sử dụng máy tính để vẽ bản đồ epitop cũng có thể được sử dụng. Các phương pháp này dựa trên khả năng của kháng thể đang quan tâm trong việc phân lập ái lực các peptit ngắn cụ thể từ các thư viện peptit biểu hiện thực khuẩn thể tổ hợp.

Kháng thể “cạnh tranh với một kháng thể khác để gắn kết với đích như FXI” dùng để chỉ kháng thể ức chế (một phần hoặc hoàn toàn) sự gắn kết của kháng thể còn lại với đích. Việc liệu hai kháng thể cạnh tranh với nhau để gắn kết với đích, tức là, liệu một kháng thể có ức chế sự gắn kết của kháng thể còn lại với đích và đến phạm vi nào, có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm cạnh tranh đã biết. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh với, và ức chế sự gắn kết của một kháng thể khác với đích ít nhất là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc 100%. Mức độ ức chế hoặc cạnh tranh có thể phụ thuộc khác nhau vào kháng thể nào là “kháng thể phong bế” (tức là, kháng thể lạnh trước tiên được ủ với đích). Các thử nghiệm cạnh tranh có thể được thực hiện như được mô tả, ví dụ, trong Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277

hoặc trong chương 11 của mục “Using Antibodies” trong Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA 1999. Kháng thể cạnh tranh gắn kết với cùng một epitop, epitop chồng lặp hoặc các epitop liền kề (ví dụ, như được chứng minh bởi sự cản trở trong không gian).

Các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh khác bao gồm: thử nghiệm phóng xạ miễn dịch pha rắn trực tiếp hoặc gián tiếp (RIA), thử nghiệm miễn dịch enzym pha rắn trực tiếp hoặc gián tiếp (EIA), thử nghiệm cạnh tranh kẹp giữa (xem Stahli et al., *Methods in Enzymology* 9:242 (1983)); biotin-avidin EIA pha rắn trực tiếp (xem Kirkland et al., *J. Immunol.* 137:3614 (1986)); thử nghiệm đánh dấu pha rắn trực tiếp, thử nghiệm kẹp giữa đánh dấu pha rắn trực tiếp (xem Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988)); RIA đánh dấu pha rắn trực tiếp sử dụng chất đánh dấu 1-125 (xem Morel et al., *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988)); biotin-avidin EIA pha rắn trực tiếp (Cheung et al., *Virology* 176:546 (1990)); và RIA đánh dấu trực tiếp. (Moldenhauer et al., *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990)).

Như được sử dụng ở đây, “gắn kết đặc hiệu”, đối với kháng nguyên hoặc phân tử như FXI, dùng để chỉ sự kết hợp ưu tiên giữa kháng thể hoặc phối tử khác, toàn bộ hoặc một phần, với FXI và không phải với các phân tử khác, đặc biệt là các phân tử được tìm thấy trong máu hoặc huyết thanh của người. Kháng thể thường gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên cùng nguồn của chúng với ái lực cao, được phản ánh bởi hằng số phân ly (K_D) bằng từ 10^{-7} đến 10^{-11} M hoặc thấp hơn. K_D bất kỳ lớn hơn khoảng 10^{-6} M thường được coi là chỉ sự gắn kết không đặc hiệu. Như được sử dụng ở đây, kháng thể “gắn kết đặc hiệu” với kháng nguyên dùng để chỉ kháng thể gắn kết với kháng nguyên đó và các kháng nguyên gần như giống hệt với ái lực cao, có nghĩa là có K_D bằng 10^{-7} M hoặc thấp hơn, theo các phương án cụ thể, K_D bằng 10^{-8} M hoặc thấp hơn, hoặc 5×10^{-9} M hoặc thấp hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 10^{-8} M đến 10^{-11} M hoặc thấp hơn, nhưng không gắn kết với ái lực cao với các kháng nguyên không liên quan. Động học về sự gắn kết có thể được xác định bằng kỹ thuật cộng hưởng plasmon bề mặt như được mô tả trong ví dụ 1 ở đây.

Kháng nguyên “gần như giống hệt” với kháng nguyên đã cho nếu nó có độ đồng nhất trình tự axit amin với kháng nguyên đã cho ở mức cao, ví dụ, nếu nó có độ đồng nhất trình tự axit amin ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc ít nhất là 99% hoặc lớn hơn với trình tự axit amin của kháng nguyên đã cho. Bằng ví dụ, kháng thể gắn kết đặc hiệu với FXI người cũng có thể phản ứng chéo với FXI từ một số loài động vật linh trưởng không phải người (ví dụ, khi không đuôi), nhưng có thể không phản ứng chéo với FXI từ các loài khác, hoặc với kháng nguyên khác với FXI.

Như được sử dụng ở đây, “phân tử axit nucleic đã phân lập” có nghĩa là ADN hoặc ARN có nguồn gốc từ hệ gen, ARN thông tin, ADN bổ sung, hoặc tổng hợp hoặc một số tổ hợp của chúng mà không kết hợp với tất cả hoặc một phần của polynucleotit trong đó polynucleotit đã phân lập được tìm thấy trong tự nhiên, hoặc được liên kết với polynucleotit mà nó không liên kết trong tự nhiên. Nhằm các mục đích của bản mô tả này, nên hiểu được rằng “phân tử axit nucleic bao gồm” trình tự nucleotit cụ thể không bao gồm các nhiễm sắc thể nguyên vẹn. Phân tử axit nucleic đã phân lập “bao gồm” các trình tự axit nucleic cụ thể có thể bao gồm, ngoài các trình tự cụ thể này, trình tự mã hóa lên đến mười hoặc thậm chí lên đến hai mươi hoặc nhiều protein khác hoặc các phần hoặc mảnh của nó, hoặc có thể bao gồm các trình tự điều hòa được liên kết điều khiển được mà kiểm soát sự biểu hiện của vùng mã hóa của các trình tự axit nucleic bị giới hạn, và/hoặc có thể bao gồm các trình tự vector.

Như được sử dụng ở đây, “điều trị” hoặc “việc điều trị” có nghĩa là sử dụng chất điều trị, như chế phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ của nó theo sáng chế, bên trong hoặc bên ngoài cho đối tượng hoặc bệnh nhân có một hoặc nhiều triệu chứng bệnh, hoặc bị nghi ngờ có bệnh, trong đó chất này có hoạt tính điều trị hoặc hoạt tính phòng ngừa. Thông thường, chất này được sử dụng với lượng hữu hiệu để làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng bệnh ở đối tượng hoặc quần thể được điều trị, liệu là bằng cách cảm ứng sự thuyên giảm hoặc ức chế sự tiến triển của (các) triệu chứng như vậy bởi mức độ đo được về mặt lâm sàng bất kỳ. Lượng chất điều trị mà hữu hiệu để làm dịu triệu chứng bệnh cụ thể bất kỳ có thể

thay đổi theo các yếu tố như trạng thái bệnh, độ tuổi, và cân nặng của bệnh nhân, và khả năng của thuốc trong việc tạo ra đáp ứng mong muốn ở đối tượng. Việc liệu triệu chứng bệnh đã được làm dịu có thể được đánh giá bằng phép đo lâm sàng bất kỳ thường được sử dụng bởi bác sĩ hoặc các chuyên gia cung cấp chăm sóc sức khỏe khác để đánh giá độ nghiêm trọng hoặc tình trạng tiến triển của triệu chứng đó. Thuật ngữ này còn bao gồm việc trì hoãn sự phát triển của các triệu chứng liên quan đến rối loạn và/hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của các triệu chứng của rối loạn này. Thuật ngữ này còn bao gồm việc cải thiện các triệu chứng không kiểm soát được hoặc không mong muốn đang tồn tại, ngăn chặn các triệu chứng bổ sung, và cải thiện hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân cơ bản gây ra các triệu chứng như vậy. Do đó, thuật ngữ này chỉ ra rằng kết quả có lợi đã được mang lại cho đối tượng người hoặc động vật có rối loạn, bệnh hoặc triệu chứng, hoặc có khả năng phát triển rối loạn, bệnh hoặc triệu chứng như vậy.

Như được sử dụng ở đây, “điều trị,” như áp dụng cho đối tượng người hoặc thú y, dùng để chỉ sự điều trị trị liệu, cũng như các ứng dụng chẩn đoán. “Điều trị” như áp dụng cho đối tượng người hoặc thú y, bao gồm sự tiếp xúc giữa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế với đối tượng người hoặc động vật.

Như được sử dụng ở đây, “lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng chất đặc hiệu đủ để đạt được tác dụng mong muốn ở đối tượng đang được điều trị. Ví dụ, đây có thể là lượng cần thiết để ức chế sự hoạt hóa của FXI hoặc lượng cần thiết để ức chế sự đông máu trong ít nhất là từ 192 đến 288 giờ như được xác định trong thử nghiệm aPTT. Khi được sử dụng cho đối tượng, liều lượng thường được sử dụng mà đạt được nồng độ mô đích đã được cho thấy là đạt được tác dụng mong muốn *in vitro*.

Như được sử dụng ở đây, “chứng huyết khối” dùng để chỉ sự hình thành hoặc có mặt của cục nghẽn (còn được gọi là “cục đông”) bên trong mạch máu, làm nghẽn dòng máu chảy qua hệ tuần hoàn. Chứng huyết khối thường gây ra bởi các bất thường trong chế phẩm của máu, chất lượng của thành mạch và/hoặc bản chất của dòng máu. Sự hình thành cục nghẽn thường gây ra bởi tổn thương thành mạch (như do chấn thương hoặc lây nhiễm) và gây ra do sự làm chậm hoặc trì hoãn của dòng máu chảy

qua vị trí tổn thương. Trong một số trường hợp, các bất thường trong quá trình đông máu gây ra chứng huyết khối.

Như được sử dụng ở đây, “không gây tổn hại đến quá trình cầm máu” có nghĩa là ít chảy máu hoặc không có sự chảy máu dễ phát hiện được quan sát thấy ở đối tượng hoặc bệnh nhân sau khi sử dụng kháng thể hoặc mảnh kháng thể được bộc lộ ở đây cho đối tượng hoặc bệnh nhân. Trong trường hợp hướng đích yếu tố XI, việc ức chế sự chuyển hóa yếu tố XI thành yếu tố XIa hoặc sự hoạt hóa của yếu tố IX bởi yếu tố XIa làm ức chế sự đông máu và chứng huyết khối liên quan mà không chảy máu. Ngược lại, việc ức chế sự chuyển hóa hoặc hoạt tính của yếu tố XI làm ức chế sự đông máu nhưng cũng cảm ứng sự chảy máu hoặc làm giảm nguy cơ chảy máu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A và Fig.1B thể hiện tăng đông máu, FXI, FXI mAb, và bốn thuốc chống đông máu dùng qua đường miệng (NOAC) mới. Fig.1A là hình vẽ thể hiện FXI trong tăng đông máu này (được cấu tạo từ con đường bên trong và bên ngoài). mAb hướng đích FXI có thể tạo ra sự trung hòa chức năng thông qua việc ngăn chặn sự hoạt hóa FXI bằng XIIa và/hoặc trombin, hoặc hoạt tính FXIa trên FIX. Kháng thể ở đây có thể tạo ra sự ngăn chặn kép sự hoạt hóa qua trung gian FXIa của FIX, và sự chuyển hóa FXI thành FXIa được điều tiết bởi ít nhất là FXIIa. Bốn NOAC (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) hướng đích FXa hoặc trombin được thể hiện. Fig.1B thể hiện cấu trúc miền của FXI. FXI là dime được cấu tạo từ các cấu trúc siêu phân tử 80 kDa giống hệt, và mỗi cấu trúc siêu phân tử này bắt đầu từ đầu tận N gồm có bốn miền hình tảo (1, 2, 3, và 4) và miền xúc tác (CAT). Kháng thể được bộc lộ ở đây gắn kết với miền hình tảo 3.

Fig.2 thể hiện cấu trúc của yếu tố XI và miền hình tảo 3 với các peptit được bảo vệ để tránh deuteri hóa bằng kháng thể kháng FXI α FXI -18611 và họ α FXI-18623p được nhận biết. Gốc arginin 184, gốc tới hạn trong vị trí ngoài gắn kết FIX được thể hiện. Peptit trong miền hình tảo 3 không có các chênh lệch deuteri hóa có màu xám nhạt. Peptit khi không có sẵn dữ liệu có màu xám đậm. Miền xúc tác không được thể hiện.

Fig.3A và 3B thể hiện biểu đồ nhiệt chênh lệch đánh giá deuteri của các gốc axit amin FXI được gắn kết bởi kháng thể kháng FXI α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa, một cách tương ứng.

Fig.4A, 4B, và 4C thể hiện trình tự axit amin của miền HC và LC thuộc họ kháng thể α FXI 18611p và α FXI 18611. CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nhận biết là HC-CDR1, HC-CDR-2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, và LC-CDR3, một cách tương ứng.

Fig.5A và 5B thể hiện trình tự axit amin của miền HC và LC thuộc họ kháng thể α FXI 18623p. CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nhận biết là HC-CDR1, HC-CDR-2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, và LC-CDR3, một cách tương ứng.

Fig.6 thể hiện các kết quả của thử nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (activated Partial Thromboplastin Time-aPTT) của α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa (A) và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa (B) trong huyết tương của người, được biểu hiện dưới dạng % gia tăng so với đường cơ sở.

Fig.7 thể hiện các kết quả của thử nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) của α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa (A) và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa (B) trong huyết tương của khỉ không đuôi, được biểu hiện dưới dạng % gia tăng so với đường cơ sở.

Fig.8 thể hiện các kết quả của thử nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) của α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa (A) và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa (B) trong huyết tương của khỉ nâu, được biểu hiện dưới dạng % gia tăng so với đường cơ sở.

Fig.9 thể hiện sự so sánh giữa các kết quả aPTT đối với α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa trong huyết tương của người, huyết tương của khỉ không đuôi, và huyết tương của khỉ nâu được biểu hiện dưới dạng % gia tăng so với đường cơ sở.

Fig.10 thể hiện sự so sánh giữa các kết quả aPTT đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa trong huyết tương của người, huyết tương của khỉ không đuôi, và huyết tương của khỉ nâu được biểu hiện dưới dạng % gia tăng so với đường cơ sở.

Fig.11 thể hiện các biểu đồ cảm biến BIAcore mà thể hiện động học về sự gắn kết của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa với FXI của người, khỉ không đuôi và khỉ nâu và các protein tăng đông máu ở người và NHP khác.

Fig.12 thể hiện các biểu đồ cảm biến BIAcore mà thể hiện động học về sự gắn kết của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa với FXI của người, khỉ không đuôi và khỉ nâu và các protein tăng đông máu ở người và NHP khác.

Fig.13 thể hiện sơ đồ về mô hình thử nghiệm mạch AV ở khỉ không đuôi. Các con khỉ đã được gây mê được trang bị từ trước ống thông tĩnh mạch và động mạch đùi được cho dùng chất dẫn thuốc hoặc α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (kháng thể) ở nồng độ từ 0,01 đến 1,0 mg/kg bằng cách tiêm liều lớn trong tĩnh mạch (sử dụng vật phẩm thử nghiệm). Mạch AV được chèn vào như được mô tả trong phần mô tả (chèn mạch AV vào). Máu chảy qua mạch AV trong 40 phút. Sự tiếp xúc giữa máu và chỉ tơ được treo bên trong ống gây ra sự hình thành cục nghẽn. Các cục nghẽn này được đo trọng lượng như được mô tả trong phần mô tả. Các mẫu máu thu được để đo mức độ tuần hoàn của kháng thể, aPTT và PT (hình ngôi sao).

Fig.14A-14D thể hiện các tác dụng của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (kháng thể) đến sự hình thành cục nghẽn mạch AV, aPTT và PT ở mô hình mạch AV của khỉ không đuôi. Fig.14A, trọng lượng cục nghẽn được đo sau khi 2 AV liên kết nối thành mạch trong cùng một động vật. Động vật được cho sử dụng chất dẫn thuốc trong khi nối mạch thứ nhất (Mạch #1), sau đó là sử dụng kháng thể (0,01-1,0 mg/kg IV) như được thể hiện trong khi nối mạch thứ hai (Mạch #2). Các liều gia tăng của kháng thể dẫn đến sự hình thành các cục nghẽn nhỏ hơn. Phần trăm ức chế trọng lượng cục nghẽn (Fig.14B) và phần trăm thay đổi trong aPTT (Fig.14C) gia tăng cùng với sự gia tăng nồng độ trong huyết tương của kháng thể. Ngược lại, PT (Fig.14D) vẫn tương đối không thay đổi ở tất cả các nồng độ của kháng thể.

Fig.15 thể hiện sơ đồ về mô hình thời gian chảy máu mẩu ở khi không đuôi. Thời gian chảy máu mẩu trên niêm mạc miệng (lòng môi), đệm ngón tay và rìa đuôi được xác định ở khi không đuôi đã được gây mê ở đường cơ sở (trước khi điều trị) và sau khi sử dụng Điều trị#1 (chất dẫn thuốc) và Điều trị#2 (chất dẫn thuốc hoặc α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa, 10 mg/kg IV). Mẫu máu để đo mức độ tuần hoàn của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa, aPTT và PT được thu gom như được thể hiện.

Fig.16A-16F thể hiện các tác dụng của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến thời gian chảy máu mẩu được đo ở khi không đuôi. Thời gian chảy máu mẩu được đo trong niêm mạc miệng (Fig.16A, 16D), đệm ngón tay (Fig.16B, 16E) và rìa đuôi (Fig.16C, 16F). Các tác dụng điều trị (α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa so với chất dẫn thuốc) đến thời gian chảy máu được đánh giá bằng cách so sánh thời gian chảy máu tuyệt đối (bảng bên trái) và phần trăm thay đổi ở thời gian chảy máu (bảng bên phải), với chất dẫn thuốc—chất dẫn thuốc như các Điều trị #1 và 2 trong phiên nghiên cứu #1, và chất dẫn thuốc— α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa như Điều trị #1 và #2 trong phiên nghiên cứu #2, sử dụng kiểm định t Student bắt cặp ở một đuôi.

Fig.17A thể hiện profin nồng độ-thời gian sau khi sử dụng α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa IV ở khi nâu. Profin nồng độ trong huyết tương-thời gian đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa ở khi nâu được thể hiện. Có 4 con khi trong mỗi nhóm liều. Mỗi dòng tượng trưng cho giá trị trung bình đối với nhóm cụ thể.

Fig.17B thể hiện profin aPTT-thời gian ở khi nâu. Profin aPTT-thời gian đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được thể hiện đối với mỗi nhóm liều. Có 4 con khi mỗi nhóm liều. Mỗi biểu tượng tượng trưng cho từng profin aPTT thời gian của từng con khi ở mỗi thời điểm. Mỗi dòng tượng trưng cho giá trị trung bình đối với nhóm cụ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng yếu tố gây đông máu XI gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI). Các kháng thể kháng FXI này là

chất ức chế sự hoạt hóa FXI bởi yếu tố XIIa và hữu ích để ức chế sự đông máu và chứng huyết khối liên quan mà không gây tổn hại quá trình cầm máu (chỉ định chống chứng huyết khối). Ví dụ, kháng thể kháng FXI có thể được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa chứng nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE), ngăn ngừa đột quỵ trong rối loạn rung nhĩ (SPAF), hoặc điều trị và ngăn ngừa một số rối loạn huyết khối tắc mạch liên quan đến thiết bị y tế (ví dụ, ống đỡ động mạch, miếng ghép ống đỡ động mạch nội mạch, ống thông (tim hoặc tĩnh mạch), dụng cụ hỗ trợ tâm thất chảy liên tục (CF-LVADS), thẩm tách máu, tuần hoàn ngoài cơ thể và oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO), dụng cụ hỗ trợ tâm thất (VADS)). Do đó, kháng thể kháng FXI được bộc lộ ở đây hữu ích trong các liệu pháp để điều trị rối loạn hoặc bệnh huyết khối tắc mạch ở bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

FXI là serin proteaza homodime có cấu trúc miền thể hiện trên Fig.1B và thành phần nguyên của con đường bên trong của tầng đông máu. FXI zymogen có thể được phân tách bởi yếu tố XIIa thành dạng được hoạt hóa FXIa của nó. FXIa sau đó hoạt hóa yếu tố IX và cuối cùng khởi phát quá trình tạo ra trombin và hình thành cục nghẽn. Kháng thể kháng FXI được bộc lộ ở đây ức chế sự chuyển hóa FXI thành FXIa (Xem Fig.1A).

Phân tử kháng thể kháng FXI thu được từ thư viện IgG1/kappa tổng hợp đầy đủ ở người được biểu hiện ở bề mặt chủng nấm men được xử lý kỹ thuật. Thư viện này được sàng lọc bằng FXI hoặc FXIa để nhận biết kháng thể có khả năng gắn kết với FXI người ở ái lực dưới nanomol với FXI người và động vật linh trưởng không phải người (NHP) và không có gắn kết với kallikrein huyết tương ở người và NHP (protein biểu hiện độ đồng nhất axit amin 56% với FXI), hoặc các protein tầng đông máu ở người khác (FII/IIa, FVII/VIIa, FIX/IXa, FX/Xa, và FXII/XIIa). Hai kháng thể được nhận biết có các tính chất này: α FXI-18611p và α FXI-18623p. Các kháng thể này là kháng thể người đầy đủ bao gồm chuỗi nhẹ kappa (κ) ở người và chuỗi nặng isotyp IgG1 (γ 1) ở người. Kháng thể gắn kết có chọn lọc với epitop của FXI zymogen bao gồm SEQ ID NO:82 và 83 nằm trong miền hình tảo 3 của FXI. Các kháng thể này cũng gắn kết FXIa với ái lực so sánh được với FXI zymogen.

Kháng thể thuộc họ α FXI-18611p bao gồm vùng quyết định bổ thể (CDR) 1, 2, và 3 của chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, và SEQ ID NO:3, và CDR 1, 2, và 3 của chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, và SEQ ID NO:7. Họ α FXI-18611p bao gồm kháng thể bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (HC) chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:21 hoặc 22 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) chứa trình tự axit amin trong SEQ ID NO:25.

Kháng thể thuộc họ α FXI-18611 bao gồm vùng quyết định bổ thể (CDR) 1, 2, và 3 chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, và SEQ ID NO:4, và CDR 1, 2, và 3 của chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, và SEQ ID NO:7. Họ α FXI-18611 bao gồm kháng thể bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (HC) chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:23 hoặc 24 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) chứa trình tự axit amin trong SEQ ID NO:25.

Kháng thể thuộc họ α FXI-18623p bao gồm CDR 1, 2, và 3 HC có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, và SEQ ID NO:10, và LC CDR 1, 2, và 3 có trình tự axit amin thể hiện lần lượt trong SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, và SEQ ID NO:13. Họ α FXI-13716p bao gồm kháng thể bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (HC) chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:28 hoặc 29 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LC) chứa trình tự axit amin trong SEQ ID NO:30. Kháng thể thuộc họ này thu được từ dòng mầm khác với các họ trước đó.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và phương pháp sử dụng kháng thể để điều trị chỉ định chống chứng huyết khối, ví dụ, SPAF.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là miền biến đổi HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc biến thể của nó trong đó miền biến đổi HC bao gồm đột biến thay

thể, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là miền biến đổi LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc biến thể của nó trong đó miền biến đổi LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là miền biến đổi HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc biến thể của nó trong đó miền biến đổi HC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và miền biến đổi LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623 hoặc biến thể của nó trong đó miền biến đổi LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể ở đây bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn bao gồm chuỗi nặng (HC) là của isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 ở người và chuỗi nhẹ (LC) có thể là thuộc kiểu kappa hoặc kiểu lambda. Theo các phương án khác, kháng thể này bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn có thể là của lớp IgM, IgD, IgA, hoặc IgE. Theo các phương án cụ thể, isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 ở người có thể bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể này có thể bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-

18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn bao gồm miền hằng định HC mà là của isotyp IgG4. Khung IgG4 mang lại cho kháng thể chức năng tác động nhỏ hoặc không có chức năng tác động. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể này có thể bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn bao gồm miền hằng định HC mà là của isotyp IgG4 được dung hợp với miền biến đổi HC mà là của isotyp IgG1. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể này có thể bao gồm ít nhất là miền biến đổi HC và miền biến đổi LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các biến thể của nó trong đó miền biến đổi HC và LC độc lập bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn bao gồm miền hằng định HC mà là của isotyp IgG4. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể này có thể bao gồm ít nhất là miền biến đổi HC và LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các biến thể của nó trong đó HC và LC độc lập bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và còn bao gồm miền hằng định HC mà là của isotyp IgG4.

Kháng thể theo sáng chế còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đơn dòng (bao gồm kháng thể đơn dòng có chiều dài đầy đủ), kháng thể đa dòng, kháng thể nhiều đặc hiệu (ví dụ, kháng thể hai đặc hiệu), kháng thể hai paratop, kháng thể người đầy đủ, và kháng thể khảm.

Nhìn chung, trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể như IgG1 hoặc IgG4 có lysin ở đầu tận C của miền hằng định chuỗi nặng. Trong một số trường hợp, để cải thiện tính thuần nhất của sản phẩm kháng thể, kháng thể này có thể được sản xuất thiếu lysin đầu tận C. Kháng thể kháng FXI theo sáng chế bao gồm các phương án trong đó lysin đầu tận C có mặt và các phương án trong đó lysin đầu tận C không

có mặt. Ví dụ, miền hằng định HC IgG1 có thể có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:18 hoặc 19 và miền hằng định HC IgG4 có thể có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17.

Theo các phương án cụ thể, axit amin đầu tận N của HC có thể là gốc glutamin. Theo các phương án cụ thể, axit amin đầu tận N của HC có thể là gốc axit glutamic. Theo các phương án cụ thể, axit amin đầu tận N được cải biến để là gốc axit glutamic.

Sáng chế cũng đề cập đến mảnh liên kết kháng nguyên kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các mảnh Fab kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà bao gồm vùng Fc và các phương pháp sử dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến mảnh Fab' kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến F(ab')₂ kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p

hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến mảnh Fv kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến mảnh scFv kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng miền FXI bao gồm ít nhất là ba CDR HC hoặc ba CDR LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số CDR HC hoặc LC có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể miền là kháng thể miền đơn hoặc kháng thể thể nano. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể miền là kháng thể thể nano bao gồm ít nhất là họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc CDR họ α FXI-18623p hoặc các phương án trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể hóa trị hai kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể hai đặc hiệu và mảnh liên kết kháng nguyên có tính đặc hiệu gắn kết đối với FXI và một kháng nguyên khác đang quan tâm và phương pháp sử dụng của chúng.

Kháng thể hai paratop là kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết đối với các epitop khác nhau trên cùng một kháng nguyên. Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể hai paratop có cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ nhất của kháng thể thứ nhất mà bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ hai của kháng thể thứ hai có tính đặc hiệu đối với epitop FXI mà khác với epitop được nhận diện bởi cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ nhất.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng FXI và mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ nhất của kháng thể mà bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể thuộc họ α FXI-18611p hoặc α FX-18611 hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và cặp chuỗi nặng/nhẹ thứ hai của kháng thể mà bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể thể đôi kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Kháng thể bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng có thể được cải biến theo một

số cách sao cho nó giữ được ít nhất là 10% hoạt tính gắn kết FXI của nó (khi được so sánh với kháng thể gốc, tức là, kháng thể thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p tương ứng) khi hoạt tính đó được biểu hiện trên cơ sở mol. Tốt hơn là, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế giữ được ít nhất là 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% ái lực gắn kết FXI hoặc nhiều hơn như kháng thể gốc. Cũng được dự định rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể bao gồm các đột biến thay thế axit amin bảo toàn hoặc không bảo toàn (được đề cập đến là “biến thể bảo toàn” hoặc “biến thể được bảo toàn chức năng” của kháng thể) mà gần như không làm thay đổi hoạt tính sinh học của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng FXI đã phân lập bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và mảnh liên kết kháng nguyên của nó và phương pháp sử dụng của chúng cũng như các chuỗi globulin miễn dịch của polypeptit đã được phân lập của nó và các polynucleotit đã phân lập mã hóa polypeptit này và các vector đã phân lập bao gồm polynucleotit này.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể đơn dòng kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và mảnh liên kết kháng nguyên của nó cũng như các chế phẩm đơn dòng chứa nhiều kháng thể đơn dòng đã phân lập.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể khảm kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế bao gồm kháng thể người đầy đủ kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và mảnh liên kết kháng nguyên của nó và phương pháp sử dụng của chúng. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể người đầy đủ kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là sản phẩm của quá trình 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 đã được cải biến di truyền để có các gen globulin miễn dịch đầy đủ ở người; hoặc sản phẩm của quá trình phân lập từ thực khuẩn thể hoặc virus biểu hiện các chuỗi globulin miễn dịch của kháng thể người đầy đủ kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các miền hằng định khác nhau có thể được nối vào vùng V_L và V_H có nguồn gốc từ các CDR được đề cập đến ở đây. Ví dụ, nếu mục đích sử dụng cụ thể được dự định của kháng thể (hoặc mảnh) theo sáng chế là đòi hỏi các chức năng tác động đã thay đổi, miền hằng định chuỗi nặng khác với IgG1 ở người có thể được sử dụng, hoặc IgG1/IgG4 lai có thể được sử dụng.

Mặc dù kháng thể IgG1 ở người tạo ra thời gian bán hủy lâu và các chức năng tác động, như sự hoạt hóa bổ sung và tính gây độc tế bào ở tế bào phụ thuộc vào kháng thể, các hoạt tính này có thể là không được mong đợi đối với tất cả các mục đích sử dụng của kháng thể. Trong các trường hợp như vậy, miền hằng định IgG4 ở người, chẳng hạn, có thể được sử dụng. Sáng chế bao gồm kháng thể kháng FXI và mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm miền hằng định IgG4, ví dụ, kháng thể và mảnh đối kháng của người kháng FXI, và phương pháp sử dụng của chúng. Theo một phương án, miền hằng định IgG4 có thể khác với miền hằng định IgG4 tự nhiên ở người (Swiss-Prot số gia nhập 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 serin tự nhiên ở vị trí 108

(Ser108) của miền hằng định HC được thay thế bằng prolin (Pro), để ngăn chặn liên kết disulfua liên chuỗi tiềm ẩn giữa xystein ở vị trí 106 (Cys106) và xystein ở vị trí 109 (Cys109), tương ứng với vị trí Cys226 và Cys229 trong hệ thống EU và vị trí Cys239 và Cys242 trong hệ thống KABAT) mà có thể gây cản trở sự hình thành liên kết disulfua bên trong chuỗi chính xác. Xem Angal et al. Mol. Immunol. 30:105 (1993); xem cả trong (Schuurman et. al., Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001); SEQ ID NO:14 và 41). Trong các trường hợp khác, miền hằng định IgG1 đã cải biến mà đã được cải biến để làm giảm chức năng tác động có thể được sử dụng, ví dụ, isotyp IgG1 có thể bao gồm các đột biến thay thế gốc IgG2 ở các vị trí từ 233 đến 236 và gốc IgG4 ở các vị trí 327, 330 và 331 để làm giảm mạnh ADCC và CDC (Armour et al., Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999); Shields et al., J Biol Chem. 276(9):6591-604(2001)). Theo một phương án khác, IgG HC được cải biến di truyền để thiếu đi sự N-glycosyl hóa của gốc asparagin (Asn) ở quanh vị trí 297. Trình tự liên ứng để N-glycosyl hóa là Asn-Xaa-Ser/Thr (trong đó Xaa là axit amin bất kỳ ngoại trừ Pro); trong IgG1, trình tự liên ứng N-glycosyl hóa là Asn-Ser-Thr. Việc cải biến có thể thực hiện được bằng cách thay thế codon cho Asn ở vị trí 297 trong phân tử axit nucleic mã hóa HC bằng codon cho một axit amin khác, ví dụ, Gln. Theo một cách khác, codon cho Ser có thể được thay thế bằng codon cho Pro hoặc codon cho Thr có thể được thay thế bằng codon bất kỳ ngoại trừ codon cho Ser. Phân tử IgG1 đã cải biến như vậy có ít chức năng tác động hoặc không có chức năng tác động phát hiện ra được. Theo một cách khác, tất cả ba codon đều được cải biến.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng FXI bao gồm ít nhất là sáu CDR của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng bao gồm cấu trúc tetrame đầy đủ có hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, bao gồm vùng hằng định. Vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/nặng tạo ra điểm gắn kết kháng thể. Do đó, nhìn chung, kháng thể nguyên vẹn có hai điểm gắn kết. Ngoại trừ trong kháng thể hai đặc hiệu, hai điểm gắn kết này nhìn chung là giống nhau.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng FXI được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1			
Họ	Kháng thể	Chuỗi nặng (HC) SEQ ID NO:	Chuỗi nhẹ (LC) SEQ ID NO:
α FXI-18611p	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)/LC kappa	33	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)/LC kappa	35	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)/LC kappa	45	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)/LC kappa	47	26
	α FXI-18611p IgG4 HC(S228P)(Q1)(M105)(K-)/LC kappa	57	26
	α FXI-18611p IgG4 HC(S228P)(E1)(M105)(K-)/LC kappa	59	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)(K-)/LC kappa	69	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)(K-)/LC kappa	71	26
α FXI-18611	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)/LC kappa	37	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa	39	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)/LC kappa	49	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)/LC kappa	51	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)(K-)/LC kappa	61	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)(K-)/LC kappa	63	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)(K-)/LC kappa	73	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)(K-)/LC kappa	75	26
α FXI-18623p	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa	41	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa	43	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)/LC kappa	53	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)/LC kappa	55	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (S228P)(Q1)(K-)/LC kappa	65	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)(K-)/LC kappa	67	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)(K-)/LC kappa	77	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)(K-)/LC kappa	79	31

Quy trình vẽ bản đồ epitop bằng phép đo phổ khối trao đổi hydro-deuteri (HDX-MS) như được mô tả trong ví dụ 3 cho thấy rằng kháng thể kháng FXI bao gồm CDR HC và CDR LC đã nêu ở trên gắn kết với epitop cụ thể trên miền hình tảo 3 bao gồm SEQ ID NO:82 và SEQ ID NO:83.

Do đó, kháng thể được bọc lộ ở đây gắn kết với miền hình tảo 3 của FXI và ức chế sự hoạt hóa FXI bởi FXIIa và cũng tác động như chất ức chế dị lập thể, cạnh tranh để ức chế sự hoạt hóa FIX bởi FXIa. Các kết quả vẽ bản đồ epitop gợi ý “dấu vết” thuộc họ α FXI-18623p trên hình tảo 3 chồng lên vị trí ngoài gắn kết FIX trong FXIa.

Dược phẩm và việc sử dụng

Để bào chế dược phẩm hoặc chế phẩm vô trùng chứa kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết của nó, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được trộn với chất mang hoặc tá dược được dụng. Xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences* and *U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984) và liên tục được cập nhật trên mạng Internet bởi Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ (USP) 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790, USA.

Dược phẩm chứa chất điều trị và chất chẩn đoán có thể được bào chế bằng cách trộn với chất mang, tá dược, hoặc chất ổn định chấp nhận được dưới dạng, ví dụ, bột đã được làm khô lạnh, huyền phù đặc, dung dịch chứa 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).

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh kháng thể được bọc lộ ở đây được sử dụng cho đối tượng theo từ điển Tân dược thể giới (Physicians' Desk Reference) 2017 (Thomson Healthcare; 75st edition (01/11/2002)).

Cách thức sử dụng có thể thay đổi. Các đường sử dụng thích hợp tốt hơn là ngoài đường tiêu hóa hoặc dưới da. Các đường sử dụng khác có thể bao gồm qua đường miệng, qua niêm mạc, trong da, trực tiếp trong tâm thất, trong tĩnh mạch, trong mũi, xông hít, bơm khí, hoặc trong động mạch.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng bằng đường xâm nhập như bằng cách tiêm. Theo các phương án khác của sáng chế, kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, hoặc được phẩm của nó, có thể được sử dụng trong tĩnh mạch, dưới da, trong động mạch, hoặc bằng cách xông hít, phân phối khí dung. Việc sử dụng bằng đường không xâm nhập (ví dụ, qua đường miệng; ví dụ, trong viên tròn, viên nang hoặc viên nén) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Dược phẩm có thể được sử dụng với các thiết bị y tế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách tiêm với kim tiêm dưới da, bao gồm, ví dụ, xi lanh được làm đầy từ trước hoặc thiết bị tiêm tự động.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây cũng có thể được sử dụng với thiết bị tiêm dưới da không dùng kim; như các thiết bị 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.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây cũng có thể được sử dụng bằng cách truyền. Các ví dụ về mô cấy và mô đun đã biết để sử dụng dược phẩm bao gồm: patent Mỹ số 4,487,603, tài liệu này bộc lộ bơm vi truyền để cấy để phân tán thuốc ở tốc độ kiểm soát được; patent Mỹ số 4,447,233, tài liệu này bộc lộ bơm truyền thuốc để phân phối thuốc ở tốc độ truyền chính xác; patent Mỹ số 4,447,224, tài liệu này bộc lộ dụng cụ truyền để cấy dòng biến thiên để phân phối liên tục thuốc; patent Mỹ số 4,439,196, tài liệu này bộc lộ hệ thống phân phối thuốc thẩm thấu có các khoang nhiều ngăn. Nhiều mô cấy, hệ thống phân phối, và mô đun khác như trên là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế độ sử dụng phụ thuộc vào một vài yếu tố, bao gồm tốc độ quay vòng trong huyết thanh hoặc mô của kháng thể điều trị, mức độ của các triệu chứng, tính

tạo miễn dịch của kháng thể điều trị, và khả năng tiếp cận của tế bào đích trong ma trận sinh học. Tốt hơn là, chế độ sử dụng này phân phối đủ kháng thể điều trị để có tác dụng cải thiện trạng thái bệnh đích, trong khi đó đồng thời tối thiểu hóa các tác dụng phụ không mong muốn. Do đó, lượng được phân phối sinh học phụ thuộc một phần vào kháng thể điều trị cụ thể và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý đang được điều trị. Hướng dẫn về việc chọn lọc liều thích hợp của kháng thể điều trị là đã có sẵn (xem, ví dụ, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and 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).

Chế độ liều lượng được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, đáp ứng điều trị). Ví dụ, một liều tiêm lớn duy nhất có thể được sử dụng, một vài liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều này có thể được làm giảm hoặc làm tăng theo tỷ lệ như được chỉ định bởi các nhu cầu khẩn cấp của tình huống điều trị. Đặc biệt có lợi khi bào chế được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều lượng để dễ sử dụng và có liều lượng đồng đều. Dạng đơn vị liều lượng như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý được biến đổi thích hợp dưới dạng liều đơn vị cho các đối tượng cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của hợp chất hoạt tính được tính để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được yêu cầu. Bản mô tả về các dạng đơn vị liều lượng được mô tả ở đây được nêu ra và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc tính độc nhất của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng thể và tác dụng điều trị cụ thể cần đạt được, và (b) các hạn chế vốn có trong lĩnh vực kết hợp các phân tử có hoạt tính như vậy để điều trị tính nhạy cảm ở các cá thể (xem, ví dụ, Yang, *et al.* (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold, *et al.* (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu,

et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji, *et al.* (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144).

Bộ kit

Sáng chế cũng đề cập đến bộ kit chứa một hoặc nhiều thành phần mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên, như được mô tả ở đây kết hợp với một hoặc nhiều thành phần bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều trị khác nữa, như được mô tả ở đây. Kháng thể hoặc mảnh và/hoặc chất điều trị có thể được phối trộn dưới dạng chế phẩm tinh khiết hoặc kết hợp với chất mang dược dụng, trong dược phẩm.

Theo một phương án, bộ kit này bao gồm kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm của nó trong một vật chứa (ví dụ, trong lọ thủy tinh hoặc nhựa dẻo vô trùng) và chất điều trị khác nữa trong một vật chứa khác (ví dụ, trong lọ thủy tinh hoặc nhựa dẻo vô trùng).

Theo một phương án khác, bộ kit này bao gồm hỗn hợp theo sáng chế, bao gồm kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm của nó kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị được phối trộn cùng nhau, tùy ý, trong dược phẩm, trong một vật chứa chung duy nhất.

Nếu bộ kit này chứa dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa cho đối tượng, bộ kit này có thể bao gồm thiết bị để thực hiện việc dùng như vậy. Ví dụ, bộ kit này có thể bao gồm một hoặc nhiều kim tiêm dưới da hoặc các thiết bị tiêm khác như được mô tả trên đây. Do đó, sáng chế bao gồm bộ kit bao gồm thiết bị tiêm và kháng thể kháng FXI hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, ví dụ, trong đó thiết bị tiêm bao gồm kháng thể hoặc mảnh hoặc trong đó kháng thể hoặc mảnh là trong bình tách riêng.

Bộ kit có thể bao gồm tờ rời kèm trong bao gói bao gồm thông tin liên quan đến dược phẩm và các dạng liều lượng trong bộ kit này. Nhìn chung, thông tin như vậy hỗ trợ bệnh nhân và bác sĩ trong việc sử dụng dược phẩm và dạng liều lượng được bao gồm một cách hiệu quả và an toàn. Ví dụ, thông tin sau liên quan đến hỗn hợp theo sáng chế có thể được cung cấp trong tờ rời đính kèm: dược động học, dược

lực học, các nghiên cứu lâm sàng, các thông số hiệu nghiệm, chỉ định và sử dụng, chống chỉ định, cảnh báo, vấn đề cần thận trọng, phản ứng có hại, quá liều, liều lượng thích hợp và cách dùng, cách cung cấp, điều kiện bảo quản thích hợp, tài liệu tham khảo, thông tin về nhà sản xuất/nhà phân phối và thông tin về patent.

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

Kháng thể kháng FXI và các mảnh của nó được bộc lộ ở đây cũng có thể được sản xuất theo cách tái tổ hợp. Theo phương án này, các axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể có thể được chèn vào vector (plasmid hoặc virus) và được chuyển nhiễm hoặc được biến nạp vào tế bào vật chủ nơi mà nó có thể được biểu hiện và được tiết ra từ tế bào vật chủ này. Có một vài phương pháp để sản xuất kháng thể tái tổ hợp mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dòng tế bào động vật có vú sẵn có dưới dạng vật chủ để biểu hiện kháng thể hoặc các mảnh được bộc lộ ở đây là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm nhiều dòng tế bào bất tử sẵn có từ Thư viện giống chuẩn Mỹ (American Type Culture Collection-ATCC). Các dòng này bao gồm, không kể các dòng khác, tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc (CHO), NSO, tế bào SP2, tế bào HeLa, tế bào thận của chuột lang con (BHK), tế bào thận khỉ (COS), tế bào caxinom tế bào gan ở người (ví dụ, Hep G2), tế bào A549, tế bào 3T3, tế bào phôi nhân thận 293 ở người (HEK-293) và một số dòng tế bào khác. Dòng tế bào đặc biệt được ưu tiên được chọn lọc thông qua việc xác định xem dòng tế bào nào có mức độ biểu hiện cao. Các dòng tế bào khác mà có thể được sử dụng là dòng tế bào côn trùng, như tế bào Sf9, tế bào động vật lưỡng cư, tế bào vi khuẩn, tế bào thực vật, tế bào nấm sợi (ví dụ *Trichoderma reesei*), và tế bào nấm men (ví dụ, *Saccharomyces cerevisiae* hoặc *Pichia pastoris*). Theo các phương án cụ thể, tế bào vật chủ có thể là tế bào vật chủ nhân rải rác như *E. coli*.

Khi vector biểu hiện tái tổ hợp bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa phần gắn kết chuỗi nặng hoặc phần gắn kết kháng nguyên hoặc mảnh của nó, mảnh liên kết chuỗi nhẹ và/hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đưa vào tế bào vật chủ, kháng thể được sản xuất bằng cách nuôi cấy tế bào vật chủ trong các điều kiện và trong khoảng thời gian đủ để cho phép biểu hiện kháng thể trong tế bào vật chủ hoặc,

tốt hơn nữa là, tiết ra kháng thể vào môi trường nuôi cấy trong đó tế bào vật chủ được sinh trưởng. Kháng thể có thể được thu hồi từ môi trường nuôi cấy và được tinh chế hoặc xử lý thêm để sản xuất ra kháng thể theo sáng chế.

Theo các khía cạnh cụ thể, tế bào vật chủ được chuyển nhiễm bằng vector biểu hiện bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa HC và LC bao gồm ít nhất là CDR HC và LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các khía cạnh cụ thể, tế bào vật chủ được chuyển nhiễm bằng vector biểu hiện thứ nhất bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa HC bao gồm ít nhất là CDR HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và vector biểu hiện thứ hai bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa LC bao gồm ít nhất là CDR LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, HC và LC được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp trong đó đầu tận N của HC và LC này được dung hợp với trình tự dẫn đầu để tạo điều kiện cho việc vận chuyển kháng thể qua con đường bài tiết. Các ví dụ về trình tự dẫn đầu mà có thể được sử dụng bao gồm MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO:14) hoặc MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:15).

HC của kháng thể lấy làm ví dụ ở đây có thể được mã hóa bằng phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit thể hiện trong SEQ ID NO:34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, hoặc 80.

LC của kháng thể lấy làm ví dụ ở đây có thể được mã hóa bằng phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit thể hiện trong SEQ ID NO:27 hoặc 32.

Sáng chế cũng đề cập đến plasmit hoặc vector virus bao gồm phân tử axit nucleic có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, hoặc 80. Sáng chế cũng đề cập đến plasmit hoặc vector virus bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và phân tử axit nucleic mã hóa LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến plasmit hoặc vector virus bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p và plasmit hoặc vector virus bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p.

Sáng chế cũng đề cập đến tế bào vật chủ bao gồm một hoặc nhiều plasmit hoặc vector virus bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa HC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong

đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và phân tử axit nucleic mã hóa LC của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18611p, họ α FXI-18611, hoặc họ α FXI-18623p hoặc các phương án của chúng trong đó một hoặc nhiều trong số sáu CDR có đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn một, hai, hoặc ba axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc trong đó khung vùng biến đổi HC và/hoặc LC bao gồm đột biến thay thế, thêm đoạn, mất đoạn 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin, hoặc các tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, tế bào vật chủ là tế bào vật chủ CHO hoặc HEK-293.

Kháng thể có thể được thu hồi từ môi trường nuôi cấy bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế protein tiêu chuẩn. Ngoài ra, sự biểu hiện của kháng thể theo sáng chế (hoặc các gốc khác từ đó) từ quá trình sản xuất dòng tế bào có thể được tăng cường bằng cách sử dụng một số kỹ thuật đã biết. Ví dụ, hệ biểu hiện gen glutamin synthetaza (hệ GS) là phương pháp phổ biến để tăng cường sự biểu hiện theo một số điều kiện nhất định.

Nhìn chung, glycoprotein được sản xuất trong dòng tế bào cụ thể hoặc động vật chuyển gen cụ thể sẽ có mô hình glycosyl hóa là đặc tính đối với glycoprotein được sản xuất trong dòng tế bào hoặc động vật chuyển gen này (Xem ví dụ, Croset et al., J. Biotechnol. 161: 336-348 (2012)). Do đó, mô hình glycosyl hóa cụ thể của kháng thể sẽ phụ thuộc vào dòng tế bào hoặc động vật chuyển gen cụ thể được sử dụng để sản xuất kháng thể. Tuy nhiên, tất cả các kháng thể được mã hóa bởi phân tử axit nucleic được đề cập đến ở đây, hoặc chứa trình tự axit amin được đề cập đến ở đây, bao gồm sáng chế, không phụ thuộc vào mô hình glycosyl hóa mà kháng thể có thể có.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được dự định nhằm thúc đẩy việc hiểu rõ hơn sáng chế.

Phương pháp tổng quát

Các 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 and 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). Các phương pháp tiêu chuẩn cũng được nêu trong Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, tài liệu này mô tả việc tách dòng trong tế bào vi khuẩn và đột biến ADN (Vol. 1), việc tách dòng trong tế bào động vật có vú và nấm men (Vol. 2), tiếp hợp oligosaccharit với protein và lipid và sự biểu hiện protein (Vol. 3), và các tin sinh học (Vol. 4).

Các phương pháp để tinh chế protein bao gồm kết tủa miễn dịch, sắc ký, điện di, ly tâm, và kết tinh được mô tả (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and 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 phân mảnh kháng thể đa dòng và kháng thể đơn dòng được mô tả (Coligan, et al. (2001) Current Protocols 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, nêu trên). Các kỹ thuật tiêu chuẩn để đặc trưng hóa các tương tác phối tử/thụ thể là sẵn có (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 biến đổi giống như của người có thể được tạo ra (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; patent Mỹ số 6,329,511).

Một phương án khác để biến đổi giống như của người là sử dụng thư viện kháng thể người được biểu hiện 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).

Các kháng thể có thể được tiếp hợp, ví dụ, với các phân tử được chất nhỏ, enzym, liposom, polyetylen glycol (PEG). Các kháng thể hữu ích để điều trị, chẩn đoán, dùng cho bộ kit hoặc các mục đích khác, và bao gồm kháng thể được ghép cặp, ví dụ, với thuốc nhuộm, các đồng vị phóng xạ, enzym, hoặc kim loại, ví dụ, vàng dạng keo (xem, ví dụ, Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889).

Các phương pháp để đếm tế bào theo dòng chảy, bao gồm phân loại tế bào hoạt hóa bằng 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 and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Các chất phản ứng huỳnh quang thích hợp để cải biến axit nucleic, bao gồm đoạn mồi và đầu dò axit nucleic, polypeptit, và kháng thể, để sử dụng, ví dụ, làm chất phản ứng chẩn đoán, là sẵn có (Molecular Probes (2003)

Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO).

Các phương pháp tiêu chuẩn về mô học của hệ miễn dịch được mô tả (xem, ví dụ, Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and 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).

Các gói phần mềm và cơ sở dữ liệu để xác định, ví dụ, các mảnh kháng nguyên, trình tự dẫn đầu, phần gập protein, miền chức năng, điểm glycosyl hóa, và các sắp xếp trình tự, là sẵn có (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).

FXI và FIX zymogen của người có thể thu được từ Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT; Kininogen phân tử lượng cao (HMW) có thể thu được từ Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN; và, axit ellagic có thể thu được từ Pacific Hemostasis, ThermoFisher, Waltham, MA.

Ví dụ 1

Trong ví dụ này, động học gắn kết của kháng thể kháng FXI α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa và FXI zymogen của người hoặc FXI zymogen của động vật linh trưởng không phải người (NHP) được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm sau.

Phương pháp thử nghiệm động học gắn kết của FXI/FXIa của người

Động học gắn kết và ái lực gắn kết của tương tác protein-protein giữa kháng thể kháng FXI và FXI zymogen hoặc FXIa của người được xác định bằng cách sử

dụng ProteOn XPR36 (Bio-Rad), cảm biến sinh quang học dựa trên SPR (cộng hưởng plasmon bề mặt) thiết yếu như sau.

Chíp cảm biến mật độ thấp GLC được rửa qua tất cả các kênh chảy dọc và ngang với natri dodecyl-sulfat 0,5%, natri hydroxit 50mM, và axit clohydric 100mM trong 60 giây ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/giây. Bề mặt chíp alginat đối với tất cả sáu kênh chảy dọc (L1-L6) sau đó được hoạt hóa bằng 1x EDC/sNHS ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/giây trong 150 giây. Kháng thể đa dòng kháng IgG người được định hướng Fc ở chuột (kháng thể bất), được pha loãng đến 1,25 μ g/mL trong natri axetat 10mM, độ pH = 5,0, sau đó được phun qua tất cả sáu kênh chảy dọc trong 300 giây ở tốc độ dòng chảy bằng 25 μ L/giây để gắn kết khoảng 300 đơn vị đáp ứng (RU) của kháng thể bất với bề mặt chíp đã được hoạt hóa trong mỗi kênh chảy bằng cách ghép cặp amin với lysin nội sinh. Sau đó, etanolamin HCl 1M được phun qua tất cả sáu kênh chảy dọc để trung hòa các amin còn lại trên bề mặt phản ứng. Kháng thể kháng FXI sau đó được phun ở 25 μ L/phút trong 60 giây, mỗi kháng thể được phun vào kênh chảy dọc riêng biệt được phủ kháng thể bất (L2, L3, L4, L5, hoặc L6), ở nồng độ bằng 5 μ g/mL trong natri axetat 10mM, độ pH = 5,0, để đạt được mức độ bất bão hòa bằng khoảng 80 RU; kênh chảy dọc L1 được phun với natri axetat 10mM, độ pH = 5,0 (một mình chất đệm), làm đối chứng tham khảo.

Sau khi bất kháng thể kháng FXI, chất đệm vận hành (1x HBS-N, CaCl_2 5mM, P20 0,005%, độ pH = 7,4) được phun qua tất cả các kênh chảy ngang (A1-A6) trong 5 phút và được để cho phân ly trong 20 phút ở 25 μ L/phút để loại bỏ kháng thể kháng FXI gắn kết không đặc hiệu bất kỳ khỏi bề mặt chíp. Để đo tốc độ kết hợp (k_a) của FXI người hoặc FXa với kháng thể kháng FXI đã được bất, độ chuẩn 6 điểm của FXI người hoặc FXIa (0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 nM được pha loãng trong chất đệm vận hành) sau đó được phun theo chiều ngang qua tất cả sáu kênh chảy dọc trong 8 phút; zymogen gắn kết sau đó được để cho phân ly trong 60 phút trong chất đệm vận hành ở 25 μ L/phút để đo tốc độ phân ly (k_d). Động học gắn kết và ái lực (K_D) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm đặc hiệu với công cụ (Bio-Rad) và được thể hiện trong bảng 2.

Phương pháp thử nghiệm động học gắn kết FXI zymogen/FXIa của động vật linh trưởng không phải người

Động học gắn kết và ái lực của tương tác protein-protein giữa kháng thể kháng FXI và FXI zymogen hoặc FXIa của động vật linh trưởng không phải người (NHP: khi không đuôi và khi nâu) được xác định bằng cách sử dụng ProteOn XPR36 (Bio-Rad), cảm biến sinh quang học dựa trên SPR (cộng hưởng plasmon bề mặt).

Chíp cảm biến mật độ thấp GLC được rửa qua tất cả các kênh chảy dọc và ngang với natri dodecyl-sulfat 0,5%, natri hydroxit 50mM, và axit clohydric 100mM trong 60 giây ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/giây. Bề mặt chíp alginat đối với tất cả sáu kênh chảy dọc (L1-L6) sau đó được hoạt hóa bằng 1x EDC/sNHS ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/giây trong 150 giây. Kháng thể đa dòng kháng IgG người được định hướng Fc ở chuột (kháng thể bắt), được pha loãng đến 30 μ g/mL trong natri axetat 10mM, độ pH = 5,0, sau đó được phun qua tất cả sáu kênh chảy dọc trong 150 giây ở tốc độ dòng chảy bằng 25 μ L/giây để đạt được sự gắn kết bão hòa bằng khoảng 4500 đơn vị đáp ứng (RU) của kháng thể bắt với bề mặt chíp đã được hoạt hóa trong mỗi kênh chảy bằng cách ghép cặp amin với lysin nội sinh. Sau đó etanolamin HCl 1M được phun qua tất cả sáu kênh chảy dọc để trung hòa các amin còn lại trên bề mặt phản ứng bất kỳ. Kháng thể kháng FXI sau đó được phun ở 25 μ L/phút trong 60 giây, mỗi kháng thể được phun vào kênh chảy dọc riêng biệt được phủ kháng thể bắt (L2, L3, L4, L5, hoặc L6), ở nồng độ bằng 0,415 μ g/mL trong chất đệm vận hành (1x HBS-N, CaCl₂ 5mM, P20 0,005%, độ pH = 7,4), để đạt được mức độ bắt bằng khoảng 40 RU; kênh chảy dọc L1 được phun với một mình chất đệm vận hành để làm đối chứng tham khảo. Sau khi bắt kháng thể kháng FXI, chất đệm vận hành được phun qua tất cả các kênh chảy ngang (A1-A6) trong 5 phút và được để cho phân ly trong 20 phút ở 25 μ L/phút để loại bỏ kháng thể kháng FXI gắn kết không đặc hiệu khỏi bề mặt chíp. Để đo tốc độ kết hợp (k_a) của NHP FXI với kháng thể kháng FXI đã được bắt, độ chuẩn 6 điểm của NHP FXI hoặc FXIa (0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 nM được pha loãng trong chất đệm vận hành) sau đó được phun theo chiều ngang qua tất cả sáu kênh chảy dọc trong 8 phút; FXI zymogen hoặc FXIa đã gắn kết sau đó được để cho phân ly trong 60 phút trong chất đệm vận hành ở 25 μ L/phút để đo tốc độ

phân ly (K_D). Động học gắn kết và ái lực (K_D) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm đặc hiệu với công cụ (Bio-Rad). Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: Sự gắn kết của α FXI-18623P và α FXI-18611 mAb với FXI/FXIa					
Đích	N	ái lực trung bình K_D gắn kết FXI $\pm$ SD pM		ái lực trung bình K_D gắn kết FXIa $\pm$ SD pM	
		α FXI-18611	α FXI-18623p	α FXI-18611	α FXI-18623P
Người	3	100 $\pm$ 38	22,6 $\pm$ 2,2	55,4 $\pm$ 12,2	37,4 $\pm$ 10,4
Khi không đuôi	3	180 $\pm$ 70	13,0 $\pm$ 5,7	89,2 $\pm$ 10,4	19,5 $\pm$ 0,6
Khi nâu	3	52,9 $\pm$ 9,6	72,2 $\pm$ 31,7	175 $\pm$ 62,6	149 $\pm$ 3,8
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa					

Ví dụ 2

Tác dụng của kháng thể kháng FXI đến sự hoạt hóa FXI thành FXIa bằng FXIIa khi có mặt phân tử lượng cao kininogen (HMW) và axit ellagic

Để đo các tác dụng của kháng thể kháng FXI α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa đến sự hoạt hóa FXI, các thử nghiệm enzym hóa kết hợp đo mức độ phân hủy protein qua trung gian FXIa của tri-peptit fluorophore (GPR-AFC) có thể được sử dụng để xác định nếu kháng thể này ức chế sự hoạt hóa FXI nêu trên. Đối với các thử nghiệm này, kháng thể kháng FXI được ủ từ trước với FXI zymogen trong 1 giờ. Sự hoạt hóa FXI thành FXIa được cảm ứng bằng cách bổ sung FXIIa khi có mặt HMW kininogen và axit ellagic. Hoạt tính xúc tác FXIa trên cơ chất tripeptit fluorophore sau đó được đo dưới dạng kết quả đọc để hoạt hóa zymogen. Thử nghiệm kết hợp cũng vận hành khi không có HMW Kininogen làm đối chứng. Độ chuẩn liều 11 điểm của kháng thể kháng FXI bắt đầu ở nồng độ 1 μ M với dãy pha loãng gấp 3 lần được ủ từ trước với FXI người (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, nồng độ cuối cùng 30nM) và HMW kininogen (Enzyme Research Laboratories, Cat # HK, nồng độ cuối cùng 280nM) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, CaCl₂ 5 mM, PEG-8000 0,1%, độ pH = 7,4 trong hai giờ ở nhiệt độ 25°C trong vi đĩa bề mặt không gắn kết Corning 3575. Phản ứng hoạt hóa sau đó được bắt đầu bằng cách bổ sung chất phản ứng

Pacific Hemostasis APTT-XL chứa axit ellagic (ThermoFisher Scientific, Cat # 100403, nồng độ ban đầu 100 μ M, nồng độ cuối cùng 2 μ M) và yếu tố gây đông máu XIIa mới được pha loãng (Enzyme Research Laboratories, Cat # HFXIIa, nồng độ cuối cùng 50pM). Phản ứng này tiếp diễn ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ khi nó được dừng bằng cách bổ sung chất ức chế corn trypsin 1 μ M (Haematologic Technologies, Inc., Cat # CTI-01). Hoạt tính enzym FXIa mới được hoạt hóa được phát hiện ra bằng tốc độ phân tách của cơ chất Z-GPR-AFC (Sigma, Cat # C0980-10MG, nồng độ cuối cùng 150 μ M) bằng cách theo dõi liên tục huỳnh quang ở 400/505 nm trong 10 phút bằng cách sử dụng bộ đọc dạng đĩa Tecan Infinite M200. % ức chế đối với mỗi điểm dữ liệu được tính lại từ dữ liệu RFU/phút và được phân tích bằng cách sử dụng đẳng thức log (chất ức chế) đối với đáp ứng bốn thông số với phần mềm GraphPad Prism. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Sự hoạt hóa FXI thành FXIa bằng FXIIa khi không có HMW Kininogen và Axit ellagic

Độ chuẩn liều 11 điểm của kháng thể kháng FXI theo sáng chế, bắt đầu ở nồng độ 1 μ M với dãy pha loãng gấp 3 lần được ủ từ trước với FXI người (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, nồng độ cuối cùng 30nM) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, CaCl₂ 5 mM, PEG-8000 0,1%, độ pH = 7,4 trong hai giờ ở nhiệt độ 25°C trong vi đĩa bề mặt không gắn kết Corning 3575. Phản ứng hoạt hóa sau đó được bắt đầu bằng cách bổ sung yếu tố gây đông máu XIIa mới được pha loãng (Enzyme Research Laboratories, Cat # HFXIIa, nồng độ cuối cùng 15nM). Phản ứng tiếp diễn ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ khi nó được dừng bằng cách bổ sung chất ức chế corn trypsin 1 μ M (Haematologic Technologies, Inc., Cat # CTI-01). Hoạt tính enzym FXIa mới được hoạt hóa được phát hiện ra bằng tốc độ phân tách của cơ chất Z-GPR-AFC (Sigma, Cat # C0980-10MG, nồng độ cuối cùng 150 μ M) bằng cách theo dõi liên tục huỳnh quang ở 400/505 nm trong 10 phút bằng cách sử dụng bộ đọc dạng đĩa Tecan Infinite M200. % ức chế đối với mỗi điểm dữ liệu được tính lại từ dữ liệu RFU/phút và được phân tích bằng cách sử dụng đẳng thức log (chất ức chế) đối với đáp ứng bốn thông số với phần mềm GraphPad Prism. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3 Tác dụng của α FXI-18623p và α FXI-18611 và đến sự hoạt hóa FXI bằng FXIIa			
Kháng thể	N	Hoạt hóa FXIIa + ức chế HK (IC ₅₀ , nM)	Hoạt hóa FXIIa Không ức chế HK (IC ₅₀ , nM)
α FXI-18611	3	7,6 $\pm$ 3,5	34 $\pm$ 20
α FXI-18623p	3	6,0 $\pm$ 1,1	14 $\pm$ 9,5
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa IC ₅₀ được nêu dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD, n=3			

Các nghiên cứu cơ giới này cùng nhau chỉ ra rằng các kháng thể này kháng FXI trung hòa về mặt chức năng FXI bằng cách ngăn chặn sự hoạt hóa FXI bằng FXIIa và bằng cách ức chế hoạt tính xúc tác FXIa trên cơ chất tự nhiên.

Ví dụ 3

Vẽ bản đồ epitop của kháng thể kháng FXI bằng phép đo phổ khối trao đổi hydro deuteri

Diện tích tiếp xúc của α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p-IgG4 (S228P) (Q1)/LC kappa với FXI người được xác định bằng cách sử dụng phép phân tích đo phổ khối trao đổi hydro deuteri (HDX-MS). HDX-MS xác định sự kết hợp của deuteri vào mạch chính amit của protein và sự thay đổi trong quá trình kết hợp này bị ảnh hưởng bởi sự tiếp xúc dung môi của hydro. Việc so sánh các mức trao đổi deuteri trong các mẫu chỉ có kháng nguyên và mẫu gắn kết kháng thể được tiến hành để nhận biết các vùng kháng nguyên mà có thể tiếp xúc với kháng thể. Yếu tố XI ở người có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:81. Yếu tố XI dạng dime được ủ từ trước với kháng thể trước khi ủ trong chất đệm deuteri. Sự kết hợp của deuteri vào yếu tố XI được đo bằng phép đo phổ khối.

Vùng yếu tố XI ở người được bảo vệ để không bị deuteri hóa bởi kháng thể là epitop-A DIFPNTVF (gốc 185 – 192 của yếu tố XI; SEQ ID NO:82) và epitop-B PSTRIKKSKALSG (gốc 247 – 259 của yếu tố XI; SEQ ID NO:83). Fig.3A và 3B thể hiện biểu đồ nhiệt chênh lệch đánh giá deuteri của các gốc axit amin của yếu tố XI được gắn kết bởi kháng thể α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa, một cách tương ứng. Các trình

tự axit amin này được định vị trên miền hình tảo 3 của yếu tố XI (Fig.2). Không có sự thay đổi deuteri hóa đáng kể nào được quan sát thấy trong miền hình tảo 1, 2, 4 hoặc các miền xúc tác, chỉ ra rằng chúng không liên quan đến sự gắn kết α FXI-18623. Do đó, epitop được nhận diện bởi α FXI-18623p-IgG4 (S228P) /kappa bao gồm epitop A và epitop B.

Ví dụ 4

FIX là cơ chất protein nội sinh của FXIa, proteaza hoạt tính của FXI zymogen. FXIa hoạt hóa FIX thành FIXa, duy trì tăng đông máu. Việc ức chế sự hoạt hóa qua trung gian FXIa của FIX là một cơ chế tác động tiềm năng (MOA) đối với FXI mAb. Để có thông tin về MOA này, thử nghiệm enzym FXIa sử dụng FIX zymogen có chiều dài đầy đủ được nghiên cứu phát triển.

Hoạt tính FXIa Proteaza đến cơ chất tripeptit nhỏ Kháng thể kháng FXI được ủ từ trước với FXIa người (Sekisui Diagnostics, Exton, PA, Cat # 4011A, nồng độ cuối cùng 100pM) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, CaCl₂ 5 mM, PEG-8000 0,1%, độ pH = 7,4 trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C trong vi đĩa bề mặt không gắn kết Corning 3575. Hoạt tính enzym FXIa được xác định bằng cách đo tốc độ phân tách của cơ chất Z-GPR-AFC (Sigma, Cat # C0980-10MG, nồng độ cuối cùng 100 μ M) bằng cách theo dõi liên tục huỳnh quang ở 400/505 nm trong 10 phút bằng cách sử dụng bộ đọc dạng đĩa Tecan Infinite M200. Các nồng độ cuối cùng của độ chuẩn liều 11 điểm của kháng thể bắt đầu ở 1 μ M với dãy pha loãng gấp 3 lần. % ức chế đối với mỗi điểm dữ liệu được tính lại từ dữ liệu RFU/phút và được phân tích bằng cách sử dụng đẳng thức log (chất ức chế) đối với đáp ứng bốn thông số bằng phần mềm GraphPad Prism. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Sự hoạt hóa FIX thành FIXa bởi FXIa

FIX là cơ chất protein nội sinh của FXIa, proteaza hoạt tính của FXI zymogen. FXIa hoạt hóa FIX thành FIXa, duy trì tăng đông máu. Việc ức chế sự hoạt hóa qua trung gian FXIa của FIX là một MOA tiềm năng đối với FXI mAb. Để có thông tin về MOA này, thử nghiệm enzym FXIa sử dụng FIX có chiều dài đầy đủ được nghiên cứu phát triển.

Độ chuẩn liều 11 điểm của kháng thể kháng FXI, bắt đầu ở nồng độ 1 μ M với dãy pha loãng gấp 3 lần được ủ từ trước với FXIa người (Sekisui Diagnostics, Cat # 4011A, nồng độ cuối cùng 100pM) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, CaCl₂ 5 mM, PEG-8000 0,1%, độ pH = 7,4 trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C trong vi đĩa bề mặt không gắn kết Corning 3575. Phản ứng hoạt hóa sau đó được bắt đầu bằng cách bổ sung FIX (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCIX-0040-C, nồng độ cuối cùng 300nM) và tiếp diễn ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ khi phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 100nM của kháng thể kháng FXI được định hướng đến điểm xúc tác trên chuỗi nhẹ của FXI (kháng thể kháng FXI 076D-M007-H04 được bộc lộ trong WO2013167669). Hoạt tính enzym FIXa mới được hoạt hóa được phát hiện ra bằng tốc độ phân tách của cơ chất xyclohexyl-GGR-AFC (CPC Scientific, Cat # 839493, nồng độ cuối cùng 300 μ M) bằng cách theo dõi liên tục huỳnh quang ở 400/505 nm trong 10 phút bằng cách sử dụng bộ đọc dạng đĩa Tecan Infinite M200. % ức chế đối với mỗi điểm dữ liệu được tính lại từ dữ liệu RFU/phút và được phân tích bằng cách sử dụng đẳng thức log (chất ức chế) đối với đáp ứng bốn thông số bằng phần mềm GraphPad Prism. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4			
Tác dụng của α FXI-18623p và α FXI-18611 đến hoạt tính xúc tác FXIa			
Kháng thể	N	FXIa IC ₅₀ nM (cơ chất tri-peptit)	FXIa IC ₅₀ nM (cơ chất tự nhiên, có chiều dài đầy đủ)
α FXI-18611	3	>1000	1,0 $\pm$ 0,3
α FXI-18623p	3	>1000	0,4 $\pm$ 0,2
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa IC ₅₀ được nêu dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD, n=3			

Như thể hiện trong bảng 4, kháng thể không ức chế hoạt tính xúc tác FXIa trong thử nghiệm enzym sử dụng cơ chất tri-peptit fluorophore tổng hợp, nhưng cả hai kháng thể này đều là chất ức chế có hoạt lực của thử nghiệm sử dụng cơ chất tự nhiên có chiều dài đầy đủ. Dữ liệu này phù hợp với các kháng thể tác động như dị lập thể, chất ức chế cạnh tranh sự hoạt hóa FIX bởi FXIa, cũng như các kết quả vẽ bản đồ epitop của Ví dụ 3 gợi ý “dấu vết” của kháng thể trên hình tảo 3 chồng lên vị trí ngoài gắn kết FIX trong FXIa.

Ví dụ 5

Sự tự hoạt hóa của FXI thành FXIa trên dextran sulfat

Độ chuẩn liều 11 điểm của kháng thể kháng FXI theo sáng chế bắt đầu ở nồng độ 1 μ M với dãy pha loãng gấp 3 lần được ủ từ trước với FXI người (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, nồng độ cuối cùng 30nM) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, CaCl₂ 5 mM, PEG-8000 0,1%, độ pH = 7,4 trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C trong vi đĩa bề mặt không gắn kết Corning 3575. Phản ứng tự hoạt hóa sau đó được bắt đầu bằng cách bổ sung dextran sulfat (ACROS, Cat # 433240250, MW khoảng 800 kDa, nồng độ cuối cùng 1nM). Phản ứng tiếp diễn ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ khi hoạt tính enzym FXIa mới được hoạt hóa được phát hiện bằng tốc độ phân tách của cơ chất Z-GPR-AFC (Sigma, Cat # C0980-10MG, nồng độ cuối cùng 150uM) bằng cách theo dõi liên tục huỳnh quang ở 400/505 nm trong 10 phút bằng cách sử dụng bộ đọc dạng đĩa Tecan Infinite M200. % ức chế đối với mỗi điểm dữ liệu được tính lại từ dữ liệu RFU/phút và được phân tích bằng cách sử dụng đẳng thức log (chất ức chế) đối với đáp ứng bốn thông số bằng phần mềm GraphPad Prism. Các kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5		
Tác dụng của α FXI-18623p và α FXI-18611 đến sự tự hoạt hóa FXI		
Kháng thể	N	IC ₅₀ Tự hoạt hóa FXI nM
α FXI-18611	2	3,3 $\pm$ 0,4
α FXI-18623p	2	5,5 $\pm$ 4,0
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa IC ₅₀ được nêu dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD, n=3		

Ví dụ 6

Khả năng của kháng thể kháng FXI trong việc ngăn chặn sự đông máu *in vitro* được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT). Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) là thử nghiệm hình thành cục nghẽn đo hoạt tính của con đường đông máu bên trong và con đường đông máu chung.

Thử nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT)

Thử nghiệm này được thực hiện trong huyết tương được natri xitrat hóa. Huyết tương của người thu được bằng cách gom máu từ đối tượng cho khỏe mạnh ở cả hai giới tính vào ống Na xitrat (đồng máu Sarstedt 9NC/10mL). Máu được ly tâm ở 1500 x g và huyết tương được gom. aPTT được kiểm tra trên mỗi cá thể cho và aPTT nằm trong khoảng bình thường (28-40 giây) được gom lại, phân ước và bảo quản ở nhiệt độ -80C. Huyết tương từ các loài khác thu được bằng cách mua trên thị trường (Innovative Research, Novi, MI). Các mẫu thử nghiệm được chuẩn bị bằng cách pha chất ức chế hoặc chất dẫn thuốc vào huyết tương. Các mẫu đã được pha này được ủ (60 phút, nhiệt độ trong phòng) sau đó vận hành trên thiết bị phân tích đông máu (STA-R Evolution, Stago Diagnostica, Parsippany, NJ). Nhìn chung, thiết bị phân tích này thực hiện các bước sau: FXII được hoạt hóa bằng cách bổ sung axit ellagic (Pacific Hemostasis, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA), và sau đó thời gian đến khi thành cục nghẽn được đo sau khi canxi hóa lại mẫu này. Sự ức chế của FXI khiến cho thời gian nghẽn aPTT kéo dài ra. Các kết quả được thể hiện trong bảng 6. Dữ liệu được biểu hiện dưới dạng phần trăm gia tăng trên thời gian nghẽn ở đối chứng chất dẫn thuốc và nồng độ gây phần trăm gia tăng ở thời gian nghẽn là 100% (2X) hoặc 50% (1,5X) được báo cáo. Các kết quả aPTT được thể hiện trên Fig.6, 7, 8, 9, và 10.

Bảng 6						
Kháng thể	Người		Khí không đuôi		Khí nâu khí	
	2x (nM)	1,5 (nM)	2x (nM)	1,5 (nM)	2x (nM)	1,5 (nM)
α FXI-18623p	24	19	21	15	22	15
α FXI-18611	37	23	218	42	79	22
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa						

Ví dụ 7

Thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt để đánh giá sự gắn kết sai đích của kháng thể đơn dòng kháng FXI với protein tăng đông máu ở người và NHP

Thử nghiệm dựa trên cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) (Biacore T200) được sử dụng để xác định sự tương tác tiềm ẩn không đặc hiệu của mAb kháng yếu tố FXI, α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC

(S228P)(Q1)/LC kappa với các protein tầng đông máu ở người và NHP khác (Bảng 7). mAb kháng FXI được bắt trên chip cảm biến CM5 được cố định bằng bộ kit bắt IgG kháng người (Fc) (GE Healthcare) ở khoảng 500RU để tối thiểu hóa nền tảng tiềm ẩn từ Ig đồng tinh chế trong protein thu được từ huyết tương. Kháng thể đối chứng âm, kháng thể đơn dòng (mAb) kháng virus đồng bộ hô hấp (respiratory syncytial virus-RSV), được sử dụng để làm đối chiếu và giúp làm giảm sự gắn kết cơ bản của các protein thu được từ huyết tương. Động học gắn kết được đo bằng cách sử dụng nồng độ phân tích của FXI ở 5nM; tất cả các protein tầng đông máu khác được sử dụng ở nồng độ phân tích bằng 500nM. Các lần tiêm có nồng độ duy nhất (n=2) được thực hiện ở 30 μ L/phút, 25°C, HBS-EP+, độ pH = 7,4.

Bảng 7 Protein tái tổ hợp và protein thu được từ huyết tương của tầng đông máu ở người và NHP.			
Số lô / số danh mục	Nhà cung cấp	Tên thông thường	Nguồn
00AJF	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	Huyết tương của khí nân Kallikrein	Protein tái tổ hợp đầu tận C có đuôi His. Trình tự đối chiếu trong NCBI: EHH26351
65AJE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	Huyết tương của khí không đuôi Kallikrein	Protein tái tổ hợp đầu tận C có đuôi His Trình tự đối chiếu trong NCBI: XP_005556538,1
97AJY / HPK 1302	Enzyme Research Laboratories	Huyết tương của người preKallikrein	Được phân lập từ huyết tương của người
98AJY / HPKa 1303	Enzyme Research Laboratories	Huyết tương của người Kallikrein	Được phân lập từ huyết tương của người
42AHG / HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	Yếu tố II của người (α -trypsin)	Được phân lập từ huyết tương của người
50AHK / HCVII-0030	Haematologic Technologies Inc.	Yếu tố VII của người	Được phân lập từ huyết tương của người
51AHK HCVIIA-0031	Haematologic Technologies Inc.	Yếu tố VIIa Proteaza của người	Được phân lập từ huyết tương của người
38AHG	Haematologic Technologies Inc.	Yếu tố IX của người	Được phân lập từ huyết tương của người

/ HCIX-0040			
14AJZ / HFIXa 1080	Enzyme Research Laboratories	Yếu tố IXa Proteaza của người	Được phân lập từ huyết tương của người
15AJZ / HFX1010	Enzyme Research Laboratories	Yếu tố X của người	Được phân lập từ huyết tương của người
18AJZ / HFXa 1011	Enzyme Research Laboratories	Yếu tố Xa Proteaza của người	Được phân lập từ huyết tương của người
19AJZ / HFXII 1212	Enzyme Research Laboratories	Yếu tố XII ở người	Được phân lập từ huyết tương của người
20AJZ / HFXII 1212a	Enzyme Research Laboratories	Yếu tố XIIa ở người Proteaza	Được phân lập từ huyết tương của người
23AIR / HCXI-0150-C	Haematologic Technologies Inc.	FXI người	Được phân lập từ huyết tương của người
41AHG HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	Yếu tố II của người (Protrombin)	Được phân lập từ huyết tương của người
82AJK / 2460-SE	R&D	FXI người-đuôi His	Protein tái tổ hợp đầu tận C có đuôi His. Dòng tế bào u tủy chuột nhắt, thu được từ NSO. Đối chiếu NCBI PO3951.
23AFE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	mAb IgG4 Kháng RSV	SEQ ID NO:84 (LC) và SEQ ID NO:85 (HC)

Động học về sự gắn kết của mAb kháng yếu tố FXI, α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa với FXI của người, khi không đuôi và khi nân, và, các protein tăng đông máu ở người và NHP khác được đo như được mô tả trên đây và được thể hiện trên Fig.11 và Fig.12). Phần mềm đánh giá Biacore T200 được sử dụng để khớp dữ liệu với mô hình gắn kết 1:1 để xác định hằng số tốc độ kết hợp, k_a ($M^{-1}s^{-1}$, trong đó “M” là mol và “s” là giây) và hằng số tốc độ phân ly, k_d (s^{-1}). Các hằng số tốc độ này được sử dụng để tính hằng số phân ly cân bằng, KD (M).

α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC kappa và α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa được bắt trên chip không cho thấy tính phản ứng chéo kháng protein tăng đông máu không phải FXI (Fig.11 và Fig.12). Các kháng thể đơn dòng này thể hiện mức độ gắn kết mạnh được mong đợi với FXI protein của người và cyno (và khi nâu).

Ví dụ 8

Mô hình huyết khối mạch (AV) động mạch-tĩnh mạch đùi ở khi không đuôi

Hiệu quả chống huyết khối của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa, được đặc trưng *in vivo* trong mô hình mạch (AV) động mạch-tĩnh mạch đùi ở khi không đuôi được nghiên cứu phát triển tại Merck, Sharp & Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA và Palo Alto, CA USA.

Thiết kế thử nghiệm: Các nghiên cứu này sử dụng thiết kế lặp lại trong đó mỗi con vật nhận 2 mạch trong 2 giai đoạn thử nghiệm liên tiếp (xem Fig.13 Sơ đồ nghiên cứu). Khi được cho sử dụng chất dẫn thuốc không chứa kháng thể (natri axetat 20mM, sucroza 9%, độ pH = 5,5) hoặc kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (khoảng liều từ 0,01 đến 1,0 mg/kg), trong giai đoạn thử nghiệm thứ nhất và thứ hai, một cách tương ứng. Chênh lệch giữa trọng lượng cục nghẽn đo được trong phiên thử nghiệm thứ nhất (chất dẫn thuốc) và phiên thử nghiệm thứ hai (kháng thể) xác định được hiệu quả chống huyết khối. Tức là, sự giảm trọng lượng cục nghẽn lớn hơn trong khi tiếp xúc kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đối với chất dẫn thuốc chỉ ra tác dụng chống huyết khối lớn hơn. Việc sử dụng thiết kế kết hợp lặp lại được mô tả trên đây cho phép đánh giá hiệu quả chống huyết khối trước điều trị với sau điều trị ở động vật.

Quy trình chi tiết về đặt mạch AV: để tiến hành mô hình này, khi không đuôi đã được gây mê được trang bị ống thông động mạch và tĩnh mạch đùi. Các ống thông này khiến có thể chèn và loại bỏ mạch AV. Các mạch AV được cấu tạo từ ống TYGON có mảnh chỉ tơ được xâu qua và được treo qua miệng hở trong ống. Để đặt mạch AV, cả ống thông động mạch và tĩnh mạch đều gần như chặn dòng máu. Mạch AV sau đó được đặt giữa hai ống thông. Thời điểm đặt và loại bỏ ống thông được chỉ ra trên Fig.13. Mỗi khi mạch này được đặt vào vị trí, các ống thông được mở và

máu chảy qua dòng mạch tiếp xúc với chỉ tơ. Tác động của việc tiếp xúc máu với chỉ tơ là thúc đẩy sự hình thành cục nghẽn. Mạch AV vẫn còn trong vị trí trong 40 phút. Để loại bỏ mạch AV, cả ống thông động mạch và tĩnh mạch đều gần như chặn dòng máu thông qua mạch AV. Sau đó, mạch này được loại bỏ và cắt hở để tiếp cận với chỉ tơ và cục nghẽn máu. Cục nghẽn máu được đo trọng lượng. Dữ liệu được báo cáo dưới dạng trọng lượng cục nghẽn thuần mà được xác định dưới dạng tổng trọng lượng cục nghẽn trừ đi trọng lượng chỉ tơ.

Chỉ thị sinh học đông máu thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và thời gian protrombin (PT) cũng như nồng độ tuần hoàn trong huyết tương của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được đo từ các mẫu máu được gom trong suốt cả thử nghiệm như được thể hiện trên Fig.13. aPTT và PT được đo từ huyết tương được xitrat hóa và được cấp đông rồi đông được (-80°C) được gom từ khi không đuôi bằng cách sử dụng thiết bị phân tích đông máu Sta Compact Max (Stago Diagnostic, Inc). Thiết bị phân tích Stago đo thời gian hình thành cục nghẽn bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện cục nghẽn cơ học điện từ. Đối với thử nghiệm aPTT, năm mươi microlit huyết tương được trộn với 50 μL hỗn hợp axit ellagic (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat # 10-0402) ở nhiệt độ 37°C trong 3 phút. Năm mươi microlit của canxi clorua 0,025M (Sta – CaCl_2 0,025M, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00367) được bổ sung vào hỗn hợp này, và thời gian để hình thành cục nghẽn được đo. Đối với thử nghiệm PT, năm mươi microlit huyết tương được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 4 phút. Thời điểm để hình thành cục nghẽn được bắt đầu bằng cách bổ sung 100 μL chất phản ứng thromboplastin (Neoplastine Cl Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00667). Huyết tương được đo như sau. Thử nghiệm miễn dịch hIgG4 di truyền dựa trên điện hóa huỳnh quang được sử dụng để định lượng kháng thể trong huyết tương của khi không đuôi. Thử nghiệm này được thiết lập với IgG(H+L) dê kháng ở người được biotinyl hóa từ Bethyl (cat# A80-319B) làm chất phản ứng bắt, và IgGchuột nhất kháng người được đánh dấu sulfoTAG (Fc specific) từ Southern Biotech (cat#9190-01) đối với chất phản ứng phát hiện. Thử nghiệm này được đánh giá chất lượng và cận dưới định lượng của thử nghiệm được xác định là 40ng/mL với mức pha loãng tối thiểu được yêu cầu là 100.

Fig.14A-14D tóm tắt các tác dụng của việc sử dụng kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến sự hình thành cục đông (Fig 14A, Fig. 14B), aPTT (Fig.14C) và PT (Fig.14D). Bảng 8 tóm tắt tác dụng của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến trọng lượng cục nghẽn trong mô hình mạch AV ở khỉ Cyno. Bảng 9 tóm tắt tác dụng của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến aPTT và PT trong mô hình mạch AV ở khỉ Cyno.

Bảng 8 Tác dụng của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến trọng lượng cục nghẽn trong mô hình mạch AV ở khỉ Cyno				
Liều kháng thể (mg/kg)	Mạch #1 (chất dẫn thuốc)	Mạch#2 (kháng thể)	% ức chế trọng lượng cục nghẽn	Nồng độ kháng thể (μ g/mL)
1	772,0	1,0	100%	29,13
0,1	957,0	1,0	100%	2,42
0,01	974,0	1007,0	-3%	0,17
0,03	927,0	935,0	-1%	0,54
0,04	909,0	887,0	2%	0,79
0,05	607,0	472,0	22%	0,91
0,05	710,0	147,0	79%	1,03
0,05	688	66	90%	0,83

Bảng 9 Tác dụng của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đến aPTT và PT trong mô hình mạch AV ở khỉ Cyno			
Liều kháng thể (mg/kg)	% thay đổi aPTT	% thay đổi PT	Nồng độ kháng thể (μ g/mL)
1	143%	1%	29,13
0,1	93%	1%	2,42
0,01	4%	3%	0,17
0,03	10%	1%	0,54
0,04	5%	-2%	0,79
0,05	17%	2%	0,91
0,05	21%	0%	1,03
0,05	42%	3%	0,83

Như được thể hiện trên Fig.14A, 14B và trong bảng 8, kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa biểu hiện sự giảm phụ thuộc vào liều lượng và nồng độ trong huyết tương ở trọng lượng cục nghẽn với hiệu quả hoàn toàn (giảm 90-100% cục nghẽn) được quan sát thấy ở huyết tương [kháng thể] lớn hơn 1 μ g/mL (khoảng 10nM). Như được thể hiện trên Fig.14C và bảng 9, kháng thể biểu hiện sự tăng phụ thuộc vào liều và nồng độ trong huyết tương ở aPTT. Nồng độ trong huyết tương bằng 2,4 μ g/mL ($\sim$ 17nM) của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa thu được sự gia tăng 93% ở aPTT, trong khi 29 μ g/mL ($\sim$ 200nM) của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (ở liều được thử nghiệm cao nhất) tạo ra sự gia tăng 143% ở aPTT. Không giống với aPTT, như được thể hiện trên Fig.14D và bảng 9, PT thay đổi ít hơn 10% qua các nồng độ của kháng thể được đánh giá, phù hợp với tác dụng chọn lọc để ức chế FXI trên con đường đông máu bên trong.

Ví dụ 9

Mô hình thời gian chảy máu mẫu ở khi không đuôi.

Khuynh hướng chảy máu của mAb kháng FXI α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa, được đặc trưng *in vivo* trong mô hình thời gian chảy máu mẫu ở khi không đuôi được nghiên cứu phát triển tại Merck, Sharp & Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA và Palo Alto, CA USA. Mô hình này đã được sử dụng trước đây để chứng minh sự gia tăng đáng kể ở thời gian chảy máu mẫu ở nhiều vị trí giải phẫu với liệu pháp kháng tiểu cầu ba phần (Cai et al., Eur. J. Pharmacol. 758:107-114 (2015)).

Để thực hiện mô hình này, thời gian chảy máu mẫu được xác định bằng cách sử dụng lưỡi trích có gắn lò xo trên niêm mạc miệng (lòng môi), đệm ngón tay và rìa đuôi tại các thời điểm khác nhau để kích thích chảy máu.

Thử nghiệm thời gian chảy máu: thử nghiệm thời gian chảy máu được thực hiện ở khi không đuôi đã được gây mê như sau.

- Mỗi vùng thử nghiệm (niêm mạc miệng, đệm ngón tay hoặc rìa đuôi) được thử nghiệm để đánh giá vị trí rạch thích hợp để kích thích chảy máu.

- Để kích thích chảy máu, lưỡi trích có gắn lò xo được đặt chắc chắn dựa vào vị trí thử nghiệm đã được chọn và được kích hoạt để có được sự rạch thẳng đều. Các thông số kỹ thuật của lưỡi trích xác định kích thước rạch.

- Máu từ vị trí rạch được cho chảy tự do và được theo dõi cho đến khi ngừng chảy máu trong 30 giây liên tục. Việc này xác định thời gian chảy máu (BT). BT được ghi lại đối với mỗi vị trí BT. Trong khi xác định BT, vị trí rạch rìa đuôi được được rút dung dịch Ringers đã được lactat hóa âm và vô trùng lên bên trên, và vị trí đệm ngón tay được nhúng trong Ringers đã được lactat hóa âm và vô trùng này. Việc áp dụng ringers đã được lactat hóa cải thiện khả năng nhìn dòng máu đối với các vị trí này.

Thiết kế thử nghiệm: Mỗi nghiên cứu bao gồm ba thử nghiệm thời gian chảy máu mẫu (BT) 30 phút ở ba vùng thử nghiệm (xem Fig.15 sơ đồ nghiên cứu). BT thứ nhất xác định sự chảy máu cơ sở. BT thứ hai xảy ra 70 phút sau khi truyền IV trong 3 phút (4,17 ml/kg) chất dẫn thuốc không chứa hợp chất (natri axetat 20mM, sucroza 9%, độ pH = 5,5) (Điều trị #1). BT thứ ba xảy ra 70 phút sau khi truyền IV trong 3 phút (4,17 ml/kg) chất dẫn thuốc không chứa hợp chất hoặc α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (10 mg/kg)(Điều trị #2). Việc chảy máu được theo dõi và thời gian chảy máu được ghi lại như được mô tả trên đây. Thời điểm khi ngừng chảy máu được ghi lại trong mỗi vị trí. Các mẫu máu định kỳ được thu gom để xác định nồng độ tuần hoàn trong huyết tương của kháng thể α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa, aPTT và PT.

Mỗi động vật thử nghiệm có hai phiên nghiên cứu. Trong phiên nghiên cứu #1, chất dẫn thuốc sau đó là chất dẫn thuốc cấu thành Điều trị #1 và Điều trị #2 một cách tương ứng. Trong phiên nghiên cứu #2, chất dẫn thuốc sau đó là 10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa cấu thành Điều trị #1 và Điều trị #2 một cách tương ứng.

Thời gian 70 phút giữa khi kết thúc truyền vật phẩm thử nghiệm và khi bắt đầu đánh giá thời gian chảy máu phản ánh thời điểm trong mô hình mạch AV để xác định khối lượng cục đông (đặt mạch 30 phút sau điều trị + 40 phút máu chảy qua mạch). 10 mg/kg liều thử nghiệm IV của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC

kappa được ước lượng để đạt được 10 lần Cmax dự kiến ở người đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa dựa trên các nghiên cứu mô hình động vật linh trưởng PK/PD được mô tả trước đây.

Các chỉ thị sinh học đông máu thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và thời gian protrombin (PT) cũng như nồng độ tuần hoàn trong huyết tương của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được đo từ các mẫu máu được gom trong suốt cả thử nghiệm như được thể hiện trên Fig.15. aPTT và PT được đo từ huyết tương được xitrat hóa và được cấp đông nhanh đông được (-80°C) được gom từ động vật bằng cách sử dụng thiết bị phân tích đông máu Sta-R Evolution (Stago Diagnostic, Inc). Thiết bị phân tích đông máu đo thời gian để hình thành cục nghẽn bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện cục nghẽn điện từ cơ học. Đối với thử nghiệm aPTT, thiết bị phân tích trộn 50 μL huyết tương với 50 μL axit ellagic (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat # 10-0402) trong ống cu-vét mà sau đó được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 3 phút. 50 μL canxi clorua 0,025M (Sta – CaCl_2 0,025M, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00367) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp để bắt đầu hình thành cục nghẽn, và thời gian để hình thành cục nghẽn được đo. Đối với thử nghiệm PT, 50 μL huyết tương được ủ trong ống cu-vét ở nhiệt độ 37°C trong 4 phút; sự hình thành cục nghẽn được bắt đầu bằng cách bổ sung 100 μL chất phản ứng thromboplastin đã hòa tan (Triniclot PT Excel, TCoag, Inc., cat# T1106).

Thử nghiệm miễn dịch hIgG4 di truyền dựa trên điện hóa huỳnh quang được sử dụng để định lượng α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa trong huyết tương của khỉ nâu. Thử nghiệm này được thiết lập với kháng huIgG(H+L) đã được biotiny hóa từ Bethyl (cat# A80-319B) làm chất phản ứng bắt, và kháng huIgG chuột nhắt (đặc hiệu Fc) được đánh dấu sulfoTAG từ Southern Biotech (cat#9190-01) đối với chất phản ứng phát hiện. Thử nghiệm này được đánh giá chất lượng và cận dưới định lượng của thử nghiệm được xác định là 41 ng/mL với mức pha loãng tối thiểu được yêu cầu là 100.

Fig.16A-16F tóm tắt các tác dụng của việc sử dụng chất dẫn thuốc và 10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa ở sáu con khỉ không đuôi đến thời gian chảy máu mẫu ở niêm mạc miệng (Fig.16A, 16D), đệm ngón tay

(Fig.16B, 16E) và rìa đuôi (Fig.16C, 16F). Tác dụng đến thời gian chảy máu được đánh giá bằng cách so sánh thời gian chảy máu tuyệt đối (bảng bên trái) và phần trăm thay đổi ở thời gian chảy máu (bảng bên phải) với chất dẫn thuốc–chất dẫn thuốc dưới dạng Điều trị #1 và 2 trong phiên nghiên cứu #1, và chất dẫn thuốc– α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa dưới dạng Điều trị #1 và #2 trong phiên nghiên cứu #2. Các so sánh ở cả hai thời gian chảy máu tuyệt đối đối với chất dẫn thuốc so với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa cũng như phần trăm thay đổi ở thời gian chảy máu đối với chất dẫn thuốc–chất dẫn thuốc so với chất dẫn thuốc– α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa không phát hiện ra các thay đổi có ý nghĩa thống kê ở thời gian chảy máu ở vị trí thử nghiệm bất kỳ với việc sử dụng α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa ở liều thử nghiệm này.

Nồng độ trong huyết tương của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa đạt được với liều thử nghiệm 10 mg/kg IV ở nghiên cứu thời gian chảy máu ở khi không đuôi là $290,7 \pm 17,2$ (giá trị trung bình $\pm$ SEM) μ g/ml ($\sim 1938,2$ nM). Giá trị aPTT của huyết tương là $31,0 \pm 0,5$ giây ở đường cơ sở so với $71,3 \pm 1,6$ giây sau 10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (tăng gấp 2,3 lần). Giá trị PT của huyết tương là $12,7 \pm 0,1$ giây ở đường cơ sở so với $12,6 \pm 0,1$ giây sau 10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa (không tăng đáng kể).

Ví dụ 10

Đánh giá dược động học (PK) và dược lực học (PD) của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa sau nhiều lần dùng trong tĩnh mạch ở khi nâu.

Các tính chất PKPD của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được đặc trưng *in vivo* ở khi nâu. Mục đích là đánh giá các tính chất PK và thiết lập mối liên hệ PK/PD sau tổng cộng hai liều hằng tuần.

Thiết kế thử nghiệm. Khi nâu (bốn con trong mỗi nhóm liều) được sử dụng (IV) chất dẫn thuốc không phải hợp chất (natri axetat 10mM, độ pH = 5,5, Sucroza 7%, PS-80 0,02%) hoặc α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa ở năm mức liều bằng 0,1, 0,3, 1, 3 và 6 mg/kg. Thời gian nghiên cứu là 22 ngày và 1,5mL máu

được gom để xác định nồng độ thuốc và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT).

Chỉ thị sinh học đông máu (aPTT) và nồng độ tuần hoàn trong huyết tương của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC được đo từ các mẫu máu được gom trong suốt cả thử nghiệm như được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 10 Chế độ gom mẫu	
Kiểu gom	Thời gian
PK	Ngày -3; Ngày 0: trước dùng liều (- 1 giờ) và 30 phút, 3 giờ, 6 giờ, 24 (Ngày 1), 48 (Ngày 2), 96 (Ngày 4)
	Ngày 7: trước dùng liều và 1 giờ, 6 giờ, 24 giờ (ngày 8), 48 giờ (ngày 9), 96 giờ (ngày 11), 168 giờ (ngày 14), 264 giờ (ngày 18) và 528 giờ (ngày 22) sau liều thứ hai
PD (đánh giá aPTT)	Ngày -3: Ngày 0 : trước dùng liều (- 1 giờ) và 30 phút, 3 giờ, 6 giờ, 24 (ngày 1), 48 (ngày 2), 96 (ngày 4)
	Ngày 7: trước dùng liều và 1 giờ, 6 giờ, 24 giờ (ngày 8), 48 giờ (ngày 9), 96 giờ (ngày 11), 168 giờ (ngày 14), 264 giờ (ngày 18) và 528 giờ (ngày 22) sau liều thứ hai

aPTT được đo từ huyết tương được xitrat hóa và được cấp đông rã đông được (-80°C) được gom từ các con vật bằng cách sử dụng thiết bị phân tích đông máu Sta-R Evolution (Stago Diagnostic, Inc). Thiết bị phân tích đông máu này đo thời gian để hình thành cục nghẽn bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện cục nghẽn điện từ cơ học. Đối với thử nghiệm aPTT, thiết bị phân tích trộn 50 μ L huyết tương với 50 μ L axit ellagic (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat # 10-0402) trong ống cu-vét mà sau đó được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 3 phút. 50 μ L canxi clorua 0,025M (Sta – CaCl₂ 0,025M, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00367) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp để bắt đầu hình thành cục nghẽn, và thời gian để hình thành cục nghẽn được đo.

Thử nghiệm miễn dịch hIgG4 di truyền dựa trên điện hóa huỳnh quang được sử dụng để định lượng α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa trong huyết tương của khỉ nâu. Thử nghiệm được thiết lập với kháng huIgG(H+L) dê được biotinyl hóa từ Bethyl (cat# A80-319B) làm chất phản ứng bắt, và kháng huIgG chuột nhắt (đặc hiệu Fc) được đánh dấu sulfoTAG từ Southern Biotech (cat#9190-01) đối

với chất phản ứng phát hiện. Thử nghiệm này được đánh giá chất lượng và cận dưới định lượng của thử nghiệm được xác định là 41 ng/mL với mức pha loãng tối thiểu được yêu cầu là 100.

Dữ liệu nồng độ trong huyết tương-thời gian ở từng con vật đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được phân tích bằng cách sử dụng các phương pháp không khoanh vùng (NCA) (Gabrielsson and Weiner, 2000). Tất cả các thông số PK được ước tính hoặc được tính bằng cách sử dụng Phoenix 32 WinNonlin 6.3 (phiên bản 6.3.0.395, Certara L.P. St. Louis, MO, 2012). Các phân tích không khoanh vùng sử dụng mô hình 201 (IV). Tất cả các dữ liệu nồng độ và thông số PK được làm tròn đến 3 con số ý nghĩa. Các mẫu có giá trị nồng độ thấp hơn cận dưới định lượng ($< \text{LLOQ}$) được loại trừ khỏi phân tích PK và các tính toán dữ liệu trung bình. Nhằm mục đích vẽ đồ thị, các giá trị $< \text{LLOQ}$ được thiết lập bằng $\frac{1}{2}$ nồng độ báo cáo nhỏ nhất đối với từng biểu đồ nồng độ-thời gian ở từng con vật.

Mô hình đáp ứng E_{max} xích ma (PK/PD) được sử dụng để đặc trưng mối liên hệ giữa sự tiếp xúc và aPTT bằng cách sử dụng GraphPad Prism phiên bản 7.00 (GraphPad Software Inc). Trong mô hình này, giá trị E_{max} tương ứng với sự gia tăng aPTT tối đa đạt được từ đường cơ sở và giá trị EC_{50} tương ứng với nồng độ hữu hiệu nửa tối đa. Độ biến thiên được báo cáo là 95% khoảng tin cậy (CI) đối với giá trị EC_{50} được cung cấp bởi phần mềm.

Kết quả. Profin nồng độ-thời gian riêng rẽ đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa được thể hiện trên Fig.17A. Sự không tuyến tính được quan sát thấy đối với tất cả các thông số PK. Giá trị thanh thải trung bình giảm từ khoảng 8 mL/kg·ngày đối với liều thấp nhất được thử nghiệm (0,1 mg/kg) xuống khoảng 4 mL/kg·ngày đối với liều cao nhất được thử nghiệm (6 mg/kg). Profin nồng độ-thời gian aPTT được thể hiện trên Fig.17B. Sự gia tăng phụ thuộc vào liều lượng ở aPTT được quan sát thấy. Mối liên hệ giữa nồng độ trong huyết tương của α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa và aPTT tốt nhất được mô tả bởi mô hình E_{max} xích ma mô tả một cách thích hợp mối liên hệ này. Giá trị EC_{50} được ước tính đối với α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa là khoảng 3,6 $\mu\text{g/mL}$.

Bảng trình tự		
SEQ ID NO:	Mô tả	Trình tự
1	α FXI-18611p và α FXI-18611 HC-CDR1	YSISSGYFWG
2	α FXI-18611p và α FXI-18611 HC-CDR2	SILHSGVTYYNPSLKS
3	α FXI-18611p HC-CDR3	ARDRTTVSMIEYFQH
4	α FXI-18611 HC-CDR3	ARDRTTVSLIEYFQH
5	α FXI-18611p và α FXI-18611 LC-CDR1	QASQDISNYLN
6	α FXI-18611p và α FXI-18611 LC-CDR2	DASNLET
7	α FXI-18611p và α FXI-18611 LC-CDR3	QQFHLLPIT
8	α FXI-18623p HC-CDR1	GSIIYSGAYYWS
9	α FXI-18623p HC-CDR2	SIHYSGLTYYNPSLKS
10	α FXI-18623p HC-CDR3	ARDVDDSSGDEHYGMDV
11	α FXI-18623p LC-CDR1	RASQGIDSWLA
12	α FXI-18623p LC-CDR2	AASSLQS
13	α FXI-18623 pLC-CDR3	QQYHIVPIT
14	Trình tự dẫn đầu LC A	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC
15	Trình tự dẫn đầu HC B	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
16	Miền hằng định HC IgG4 ở người: (S228P) S ở vị trí 108 được thay thế bằng P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTTKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALH NHYTQKSLSLSLGK
17	Miền hằng định HC IgG4 ở người: (S228P) S ở vị trí 108 được thay thế bằng P;	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTTKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

	Đầu tận C không có K	<i>FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLG</i>
18	Miền hằng định HC IgG1 ở người	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTP PVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
19	Miền hằng định HC IgG1 ở người Đầu tận C không có K	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTP PVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG</i>
20	Miền hằng định LC kappa ở người	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C</i>
21	vùng biến đổi HC α FXI-18611p; (Q1) (M105)	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF</u> <u>WG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP</u> <u>SLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD</u> <u>RTTVSMIEYFQH</u> <u>WGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
22	vùng biến đổi HC α FXI-18611p; (E1) (M105)	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF</u> <u>WG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP</u> <u>SLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD</u> <u>RTTVSMIEYFQH</u> <u>WGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
23	vùng biến đổi HC α FXI -18611; (Q1) (L105)	<u>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF</u> <u>WG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP</u> <u>SLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR</u> <u>DRTTVSLIEYFQH</u> <u>WGQGT</u> <u>LVTVSS</u>
24	vùng biến đổi HC α FXI -18611; (E1) (L105)	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF</u> <u>WG</u> <u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP</u> <u>SLKSR</u>

		VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR <u>DRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSS</u>
25	vùng biến đổi LC α FXI-18611p và α FXI-18611	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQFHLLPITFGGG TKVEIK
26	α FXI-18611p và α FXI-18611 kappa LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQFHLLPITFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTK SFNRGEC
27	ADN mã hóa α FXI-18611p và α FXI-18611 kappa LC	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCC TGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCAT CACCTGTCAAGCCTCCCAGGACATCTCCAAC TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCTC CAACCTGGAGACCGGCGTGCCTAGCAGATTT AGCGGCAGCGGCTCCGGCACAGACTTCACCT TCACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACAT TGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTTCACCTGC TGCCTATCACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGT GGAGATCAAAGGACCGTCGCCGCCCTAGC GTGTTCATCTTCCCCCCTAGCGACGAGCAGCT CAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTG CTCAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACAGAACA GGACAGCAAGGATTCCACATACAGCCTGAGC TCCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC ACACCAGGGCCTCAGCTCCCCCGTGACCAAG AGCTTCAACAGAGGCGAATGCTGA
28	vùng biến đổi HC α FXI-18623p; (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA <u>YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL</u> <u>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA</u> <u>RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSS</u>
29	vùng biến đổi HC α FXI-18623p; (E1)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA <u>YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL</u> <u>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA</u> <u>RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSS</u>

30	vùng biến đổi LC α FXI-18623p	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIDSWL AWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHIVPITFG GGTKVEIK
31	α FXI-18623p kappa LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIDSWL AWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHIVPITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
32	ADN mã hóa α FXI- 18623p kappa LC	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCG TGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCAT CACCTGCAGAGCCTCCCAGGGCATCGACAGC TGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTAG CAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGGTTC AGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACAC TGACCATCAGCAGCCTGCAACCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATCACATC GTGCCCATCACCTTCGGCGGGCGGAACCAAGG TGGAGATTAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAG CGTGTTTATCTTTCCCCCAGCGATGAGCAGC TGAAGAGCGGAACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACCTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGT CCGGAAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGC AGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAG CAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGA CCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCTGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGA
33	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF WGWIQQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP SLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR

		<i>LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK</i>
34	ADN mã hóa α FXI- 18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105); xxx= CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCTGGTCAACCGTGTCTCCGCCTCCAC CAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCCT GCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGC CCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACAGCGGCG CCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGC CGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTG AGCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCC TGGGAACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA CCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCTTGT CCCCCTTGTCCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGG ACCTAGCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCA AGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGA GGTCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAG GAGGACCCTGAGGTCCAGTTTAACTGGTACG TGGACGGAGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCAC CTACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTAC AAATGCAAGGTCTCCAACAAGGGCCTCCCTA GCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAGGG CTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTCGATAGCGACG GCAGCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGGCAACGT GTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTG CATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCCC TGTCCCTGGGCAAGTGA

35	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLGK
36	ADN mã hóa α FXI- 18611p IgG4 HC S228P) ; (E1) (M105) xxx=GAA hoặc GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCCTCCAC CAAGGGCCCTAGCGTGTTTCTCTGGCCCCCT GCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGC CCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAGCGGCG CCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGC CGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTG AGCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCC TGGGAACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA CCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGT CCCCCTTGTCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGG ACCTAGCGTGTCTCTGTTTCTCCCAAGCCCA AGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGA GGTCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAG GAGGACCCTGAGGTCCAGTTTAACTGGTACG TGGACGGAGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCAC CTACAGGGTGGTGAGCGTCTGACCGTGTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTAC AAATGCAAGGTCTCCAACAAGGGCCTCCCTA

		GCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAGGG CTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTCGATAGCGACG GCAGCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTG CATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCCC TGTCCTGGGCAAGTGA
37	α FXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1) (L105)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
38	ADN mã hóa α FXI- 18611 IgG4 HC S228P) ; (Q1) (L105) xxx= CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCCAGCA CCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCT TGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCG CCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCC CGAGCCCGTACAGTCTCCTGGAACCTCCGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCCCTCCAGCC TGGGCACCAAGACCTACACATGCAACGTGGA

		CCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCC CCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGA CCCTCCGTGTTCTCTTTCCTCCCAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTTCGTGGACGTGTCCCAGG AGGACCCTGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTC CTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCC TGCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGG ATTTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAATGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTAC AAGACCACCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACG GCAGCTTTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAACGT GTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCCCT GTCCCTGGGCAAGTGA
39	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYF WG WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP SLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SLGK
40	ADN mã hóa α FXI- 18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) xxx=GAA hoặc GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG

		AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGT CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCCAGCA CCAAGGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCT TGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCG CCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCC CGAGCCCGTCAACAGTCTCCTGGAACCTCCGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCCTCCAGCC TGGGCACCAAGACCTACACATGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCCCCTGCC CCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGA CCCTCCGTGTTCTCTTTCTCCCAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCCCAGG AGGACCCTGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTC CTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCC TGCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGG ATTTTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAATGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTAC AAGACCACCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACG GCAGCTTTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAACGT GTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCCCT GTCCCTGGGCAAGTGA
41	α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P((Q1))	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

		<i>KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK</i>
42	ADN mã hóa α FXI-18623 pH-C-IgG4 (S228P((Q1) xxx=CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCC CTCTGGCCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCGA AAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCT GGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCA CACATTTCCCGCCGTCTTGACAGAGCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCC TTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACC TGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCA AGGTGGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACG GCCCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAA TTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTCTGTTCCC TCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGC AGGACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAGTT CAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCAC AATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGC TCACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG AAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCC AAGTGTATACCCTCCCCCCTAGCCAGGAGGA AATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCG AGAACA ACTATAAGACCACACCCCCCGTCT GGACTCCGATGGCTCCTTCTTCTGTACAGCA GGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCAC

		GAGGCCCTGCACAACCACTATAACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAGTGA
43	α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P((E1))	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSLTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK
44	ADN mã hóa α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P((E1)) xxx=GAA hoặc GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCC CTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGA AAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCT GGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCA CACATTTCCCGCCGTCTCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCC TTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACC TGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCA AGGTGGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACG GCCCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAA TTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCC TCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGC AGGACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAGTT CAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCAC AATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGC

		TCACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG AAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCC AAGTGTATACCCTCCCCCTAGCCAGGAGGA AATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCG AGAACAACCTATAAGACCACACCCCCCGTCCT GGACTCCGATGGCTCCTTCTTCCTGTACAGCA GGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAAGAGT CCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAGTGA
45	α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSISGYF <u>WG</u> WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP <u>SLKSR</u> VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD <u>RTTVSMIEYFQH</u> HWGQGT <u>LV</u> TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK
46	ADN mã hóa α FXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105) xxx= CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC

		CTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA
47	α FXI-18611p HC IgG1 (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF <u>WG</u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD <u>RTTVSMIEYFQH</u>HWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
48	ADN mã hóa α FXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105) xxx=GAA hoặc GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA

		GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCTCCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTCTGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCCACCTTGTCCTCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA
49	α FXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105)	<u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC</u>AVSGYSISSGYF <u>WG</u>WIRQPPGKGLEWIGS<u>ILHSGVTYYNP</u>SLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD <u>RTTVSLIEYFQH</u>WGQGT<u>LVTVSSASTKGPSVFPL</u> <u>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL</u> TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

		<i>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSL SLSPGK</i>
50	ADN mã hóa αFXI- 18611 HC IgG1 (Q1)(L105) xxx= CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTCTGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGACACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC

		AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA
51	α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
52	ADN mã hóa α FXI- 18611 HC IgG1 (E1)(L105) xxx=GAA hoặc GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAGTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTGCTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCAC

		AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCGAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGTGA
53	α FXI-18623p HC IgG1 (1Q)	<u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA</u> <u>YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNP</u> <u>SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA</u> <u>RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK</u> <u>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>TVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK</u> <u>SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG</u> <u>VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF</u> <u>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG</u> <u>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
54	ADN mã hóa α FXI- 18623p HC IgG1 (1Q) xxx= CAG hoặc CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTGAGC AGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTC CACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGG CGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAG GATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTG

		GAAC TCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGAC TGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCT TCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTT GCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAA GGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCG CTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCA TGATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCTGTGT GGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAG GTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGT GTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGG CTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGA GCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAA AACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACG GGAACCCCAAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGC CGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCC TGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAG CGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGA CAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCCAC CTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTTG TACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGAT GGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACA CAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGT GA
55	α FXI-18623p HC IgG1 (1E)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKLEWIGSIHYSGLTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEAL HNHYTQKSLSPGK
56	ADN mã hóa α FXI- 18623p HC IgG1 (1E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG

	xxx=GAA hoặc GAG (E)	GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTC CACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGG CGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAG GATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTG GAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGAC TGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCT TCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTT GCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAA GGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCG CTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCCTCCAAAACCAAAGACACACTCA TGATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGT GGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAG GTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGT GTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGG CTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGA GCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAA ACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACG GGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGC CGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCC TGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAG CGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGA CAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCAC CTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTTG TACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGAT GGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACA CAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGAAAGT GA
57	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105) (Đầu tận C không có K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP ^{SL} KSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFP

		LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
58	ADN mã hóa αFXI- 18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105); xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCTGGTCAACCGTGTCTCCGCTCCAC CAAGGGCCCTAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCCT GCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGC CCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACAGCGGCG CCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGC CGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTG AGCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCC TGGGAACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA CCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCCTTGT CCCCCTTGTCCTGCTCCCGAGTTCCTCGGCGG ACCTAGCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCA AGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGA GGTACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAG GAGGACCCTGAGGTCCAGTTTAACTGGTACG TGGACGGAGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCAC CTACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTAC AAATGCAAGGTCTCCAACAAGGGCCTCCCTA GCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAGGG

		CTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTCGATAGCGACG GCAGCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTG CATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCCC TGTCCTGGGC
59	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105) (Đầu tận C không có K)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYF <u>WG</u> WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD <u>RTTVSMIEYFQH</u> WGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSL SLG
60	ADN mã hóa α FXI- 18611p IgG4 HC S228P) ; (E1) (M105) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCCGCCTCCAC CAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCT GCTCCAGATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGC CCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCCCTGGAACAGCGGCG CCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGC CGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTG AGCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAGCC TGGAACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA CCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGT CCCCCTTGTCTGTCTCCCGAGTTCCTCGGCGG ACCTAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCCAAGCCCA

		AGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGA GGTCACTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAG GAGGACCCTGAGGTCCAGTTTAACTGGTACG TGGACGGAGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCAC CTACAGGGTGGTGAAGCGTCCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGAAAGGAGTAC AAATGCAAGGTCTCCAACAAGGGCCTCCCTA GCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCTCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACATGCCTGGTGAAGGG CTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAATAACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTCGATAGCGACG GCAGCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACGT GTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTG CATAACCACTACACCCAAAAATCCCTGTCCC TGTCCCTGGGC
61	αFXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1) (L105) (Đầu tận C không có K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKITYT CNVDHKPSNTKVDKRVERESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG
62	ADN mã hóa αFXI- 18611 IgG4 HC S228P) ; (Q1) (L105) xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCCAGCA

		CCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCT TGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCG CCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCC CGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGAACCTCCGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCCTCCAGCC TGGGCACCAAGACCTACACATGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCCCCTGCC CCCCTTGTCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGA CCCTCCGTGTTCTCTTTCTCCCAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCCCAGG AGGACCCTGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTC CTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCC TGCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGG ATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAATGG GAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACACTAC AAGACCACCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACG GCAGCTTTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAACGT GTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCCCT GTCCCTGGGC
63	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) (Đầu tận C không có K)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYF <u>WG</u> WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP <u>SLKSR</u> VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>ARD</u> <u>RTTVSLIEYFQH</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG

64	ADN mã hóa αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCCAGCA CCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCT TGCAGCAGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCG CCCTGGGATGCCTCGTGAAGGATTACTTCCC CGAGCCCGTCAAGTCTCCTGGAACCTCCGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCCTCCAGCC TGGGCACCAAGACCTACACATGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCC CCCCTTGTCCTGCCCCCGAGTTTCTGGGAGGA CCCTCCGTGTTCTCTTTCCTCCCAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTTCGTGGACGTGTCCCAGG AGGACCCTGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTCAGCAACAAGGGCCTGCCCTC CTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCC TGCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGG ATTTTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAATGG GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACCTAC AAGACCACCCTCCCGTGCTCGATTCCGACG GCAGCTTTTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAACGT GTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTGTCCCT GTCCCTGGGC
65	αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P)((Q1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL

	(Đầu tận C không có K)	KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDVDDSSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGD SFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLG
66	ADN mã hóa αFXI- 18623p HC-IgG4 (S228P((Q1) xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCC CTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCGA AAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCT GGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCA CACATTTCCCGCCGTCTTGACAGCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCC TTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACC TGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCA AGGTGGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACG GCCCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAA TTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCC TCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGC AGGACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAGGACCCGAGGTGCAGTT CAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCAC AATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGC TCACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG AAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCC

		AAGTGTATACCCTCCCCCTAGCCAGGAGGA AATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCG AGAACAACATAAGACCACACCCCCCGTCCT GGACTCCGATGGCTCCTTCTTCCTGTACAGCA GGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGAGCCTGGGC
67	α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P((E1) (Đầu tận C không có K)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSLTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLG
68	ADN mã hóa α FXI-18623p HC-IgG4 (S228P((E1) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCC CTCTGGCCCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGA AAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCT GGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCA CACATTTCCCGCCGTCCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCC TTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACC TGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCA AGGTGGACAAGAGGGTGGAATCCAAGTACG

		GCCCCCCTTGCCCTCCTTGTCTGCCCCCGAA TTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCCC TCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGC AGGACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAGTT CAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCAC AATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAG TTCAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGC TCACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG AAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCC AAGTGTATACCCTCCCCCTAGCCAGGAGGA AATGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCG AGAACAACCTATAAGACCACACCCCCCGTCCT GGACTCCGATGGCTCCTTCTTCTGTACAGCA GGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTATAACCAGAAGT CCCTGTCCTGAGCCTGGGC
69	αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) (Đầu tận C không có K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF WGWRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPPKPDITLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG
70	ADN mã hóa αFXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105) xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC

		CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCTTGGTCACCGTGTCTCCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTGCGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCACCCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
71	αFXI-18611p HC IgG1 (E1) (M105) (Đầu tận C không có K)	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYF</u> <u>WG</u>WIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP<u>SLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD</u> <u>RTTVSMIEYFQHWGQGLVT</u>VSSASTKGPSVFP <u>LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA</u> <u>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI</u> <u>CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE</u> <u>LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH</u> <u>EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS</u> <u>KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG</u> <u>FYPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL</u>

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG
72	ADN mã hóa α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCT GGTGAAGCCTAGCGAGACACTGTCCCTGACC TGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCTCCAGCG GCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCCC TGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATC CTGCACTCCGGCGTGACATACTATAACCCTA GCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCTCCGTGGA TACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTC AGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGT ACTACTGCGCCAGAGACAGGACCACCGTCTC CATGATCGAGTACTTCCAGCACTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTGGAACTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTCTGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAAGTCCAC AACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAAGGTGAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA

73	α FXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) (Đầu tận C không có K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSL SLSPG
74	ADN mã hóa α FXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTCTGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA

		GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCCAAAGGGGCGAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
75	α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) (Đầu tận C không có K)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSSGYF WGWRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARD RTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG
76	ADN mã hóa α FXI- 18611 HC IgG1 (E1)(L105) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACT CGTGAAGCCCTCCGAAACCCTGAGCCTCACA TGCGCCGTCTCCGGATACAGCATCAGCAGCG GATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCC CGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATT CTCCACAGCGGCGTGACATACTACAACCCCT CCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAGCTG AGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGT ATTACTGCGCCAGGGACAGGACCACCGTGTC CCTGATTGAGTACTTCCAGCATTGGGGCCAG GGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCTAGCA CAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACC TAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGC AGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTC CCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACCTCCG GAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGC CTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCA GCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCAACGT

		GAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGA CCCATACATGCCCCACCTTGTCCCGCTCCTGAG CTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTCTGTTTCC TCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGG ACGTCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTT CAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTCCAC AACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAG TACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCC TGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGG CAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAA GGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCC CAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATG AACTGACCAAAAACCAGGTCAGCCTGACATG CCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCA GAAAACAATTACAAAACCAACCCACCTGTGC TGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTGTACAGC AAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAAC AGGGCAACGTGTTTTCTGTCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAG TCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
77	α FXI-18623p HC IgG1 (1Q) (Đầu tận C không có K)	<u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL <u>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA</u> RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSFGSFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
78	ADN mã hóa α FXI- 18623p HC IgG1 (1Q) xxx= CAG hoặc CAA (Q) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG

		CTGAGCAGCGTGACCGCCGCGGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTGAGC AGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTC CACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGG CGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAG GATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCTG GAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGGCGTGAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGAC TGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCT TCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATT GCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAA GGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCG CTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCTCCAAAACCAAAGACACACTCA TGATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGT GGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAG GTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGT GTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGG CTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGA GCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAA ACAATTAGCAAGGCAAAGGGGGCAGCCACG GGAACCCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGC CGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCAGCC TGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAG CGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGA CAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCAC CTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTTG TACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGAT GGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACA CAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
79	α FXI-18623p HC IgG1 (1E) (Đầu tận C không có K)	<u>EVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVSGGSIYSGA YYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSL <u>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA</u> <u>RDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSASTK</u> GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL

		<i>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEAL HNHYTQKSLSLSPG</i>
80	ADN mã hóa αFXI- 18623p HC IgG1 (1E) xxx=GAA hoặc GAG (E) (Đầu tận C không có K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCT GGTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACC TGTACCGTGTCCGGCGGAAGCATCTATTCCG GCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGCA CCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCC ATCCACTACAGCGGCCTGACCTATTACAACC CCTCCCTGAAGTCCAGGGTGACCATCAGCGT CGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCG TGTATTATTGCGCCAGAGACGTGGACGACTC CTCCGGAGACGAGCACTACGGCATGGACGTC TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTGAGC AGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTC CACTGGCACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGG CGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGTGAAG GATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTTG GAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGAC TGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGACAGTCCCT TCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTT GCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAA GGTGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGT GATAAGACCCATACATGCCACCTTGTCCCG CTCCTGAGCTGCTGGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCA TGATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGT GGTGGTGGACGTCAGCCACGAAGATCCAGAG GTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGT GTCCGTCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGG CTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGA GCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAA AACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACG GGAACCCAGGTGTATACCCTGCCCCCAAGC CGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCC TGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAG CGATATTGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGA CAGCCAGAAAACAATTACAAAACCACCCAC CTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTTTTCTTG TACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGAT GGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGT

		GATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTATACA CAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCAGGA
81	FXI người	ECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCT YHPRCLLFTFTAESPSEDPTRWFTCVLKDSVTE TLPRVNRRTAAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVD LDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCHFF TYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTTRITKLDK VVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDS VMAPDAFVCGRICTHHPGCLFFTFFSQEWPKES QRNLCLLKTSESGLPSTRIKKSKALSGFSLQSCR HSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEAC QKLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLK LSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTT KIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRH LCGGSIIGNQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGI LNQSEIKEDTSFFGVQEIIIHDQYKMAESGYDIA LLKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYTDWCW VTGWGYRKLRLDKIQNTLQKAKIPLVTNEECQK RYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPL SCKHNEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTN VVEYVDWILEKTQAV
82	Epitop A	DIFPNTVF
83	Epitop B	PSTRIKKSKALSG
84	chuỗi nhẹ Kappa kháng RSV	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCDIQMTQSPSTLSAS VGDRVTITCKCQLSVGYMHYQQKPGKAPKL LIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD DFATYYCFQGSQGYPTFTGGGTKLEIKRTVAAPSV <u>FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV</u> <u>DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY</u> <u>EKHKVVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC</u>
85	IgG4 HC S228P kháng RSV	MAVVQLLGLLVLFLPAMRCQVTLRESGPALVK PTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKA LEWLADIWWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKN QVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDV WGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA <u>LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS</u> <u>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVD</u> <u>KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLNISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE</u> <u>VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK</u> <u>EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP</u> <u>SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP</u> <u>ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN</u> <u>VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</u>
Vùng hằng định được thể hiện dưới dạng in nghiêng. Trình tự axit amin được gạch chân là CDR.		

Trong khi sáng chế được mô tả ở đây có tham khảo các phương án được minh họa, nên hiểu được rằng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và tiếp cận với các phương pháp ở đây sẽ biết thêm các cải biến và các phương án khác nữa nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm:

(i) sáu vùng quyết định bổ thể (CDR) của kháng thể kháng FXI thuộc họ α FXI-18623p trong đó sáu CDR bao gồm.

(a) CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nặng (HC) có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO: 43; và

(b) CDR1, CDR2, và CDR3 của chuỗi nhẹ (LC) có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO: 31.

2. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm (a) vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng (HC-CDR) 1 bao gồm có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:10 và (b) vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin thể hiện trong SEQ ID NO:13.

3. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này bao gồm miền biến đổi HC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:28 hoặc 29 và miền biến đổi LC có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30.

4. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm miền hằng định HC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

5. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm miền hằng định LC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

6. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này gắn kết với miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) và ức chế sự hoạt hóa của FXI và/hoặc sự hoạt hóa qua trung gian yếu tố XIa của yếu tố IX.

7. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

(a) HC có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm chuỗi nặng chứa vùng quyết định bổ thể-chuỗi nặng (HC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:8, HC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:9, và HC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:10; và

(b) LC có miền hằng định và miền biến đổi trong đó miền biến đổi bao gồm vùng quyết định bổ thể-chuỗi nhẹ (LC-CDR) 1 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:11, LC-CDR 2 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:12, và LC-CDR 3 có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:13.

8. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 7, trong đó kháng thể này bao gồm miền hằng định HC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16, 17, 18, hoặc 19.

9. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 7, trong đó kháng thể này bao gồm miền hằng định LC chứa trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

10. Chế phẩm bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

11. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) bao gồm trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:29 và miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) bao gồm trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:30.

12. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 11, trong đó kháng thể cũng bao gồm miền hằng định chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:16 hoặc 17 và miền hằng định chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:20.

13. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 11, trong đó kháng thể cũng bao gồm miền hằng định chuỗi nặng của isotyp IgG1 không có N-glycosyl hóa asparagin ở vị trí 297.
14. Chế phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 11 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
15. Kháng thể liên kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 43 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31.
16. Chế phẩm chứa kháng thể liên kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) trong đó kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:43 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
17. Kháng thể liên kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 67 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31.
18. Chế phẩm chứa kháng thể liên kết miền hình tảo 3 của yếu tố gây đông máu XI (FXI) trong đó kháng thể bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 67 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:31, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Merck Sharp & Dohme Corp.
 Chen, Zhu
 Ellsworth, Kenneth P
 Milligan, James
 Oldham, Elizabeth
 Seiffert, Dietmar

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG YẾU TỔ GÂY ĐÔNG MÁU XI VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT
 KHÁNG THỂ NÀY

<130> 24339

<150> 62/349,888

<151> 2016-06-14

<160> 85

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 1

Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Tyr	Phe	Trp	Gly
1				5					10

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 2

Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 3

Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Met	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His
1				5					10				15	

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 4

Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His
1				5					10				15	

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 5

Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn
1				5					10	

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 6

Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr
1				5		

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 7

Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 8

Gly Ser Ile Tyr Ser Gly Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 9

Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 10

Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

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

<220>
 <223> Protein

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 12
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 12

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 13

Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile Thr
 1 5

<210> 14
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 14

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
 20

<210> 15
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 15

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser

<210> 16
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 16

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65					70						75				80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85					90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 17
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 17

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 18

<211> 330
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 18

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 19
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Protein
 <400> 19
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

	20		25		30														
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser				
		35					40					45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser				
	50					55					60								
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr				
65					70				75						80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
			85					90						95					
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
			100					105					110						
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro				
		115				120						125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
	130					135					140								
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
145					150				155						160				
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
				165				170						175					
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
			180					185					190						
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
		195					200					205							
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
	210					215					220								
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu				
225					230					235					240				

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 20

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 21
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 21

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

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

<210> 22
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 22

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

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

<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30
 Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 24
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Protein
 <400> 24
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65

70

75

80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

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

<210> 25
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 25

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln 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 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Phe His Leu Leu Pro Ile
 85 90 95

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

<210> 26

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 26

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln 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 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Phe His Leu Leu Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly 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> 27
<211> 645
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 27

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Gly Cys
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Cys Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys
85 90 95

Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
115 120 125

Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys

130		135		140											
Thr	Ala	Cys	Gly	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Ala	Cys	Cys
145					150					155					160
Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys
				165					170					175	
Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys
			180					185						190	
Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly
		195					200					205			
Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr
	210					215					220				
Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys
225					230					235					240
Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr
				245					250					255	
Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr
			260					265					270		
Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Ala	Thr	Cys
		275					280					285			
Ala	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala
	290					295					300				
Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala
305					310					315					320
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys
				325					330					335	
Cys	Cys	Thr	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr
			340					345						350	

Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Ala
 355 360 365

Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys
 370 375 380

Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr
 385 390 395 400

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr
 405 410 415

Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
 420 425 430

Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly
 435 440 445

Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
 450 455 460

Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 465 470 475 480

Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Cys
 485 490 495

Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Cys
 500 505 510

Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
 515 520 525

Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala
 530 535 540

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
 545 550 555 560

Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys

[illegible]

```
<210> 28
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Protein

<400> 28

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 29
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 29

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 30

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

<220>
 <223> Protein

<400> 30

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 Gly Ile Asp Ser Trp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 31
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 31

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 Gly Ile Asp Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly 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> 32
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 32

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtgagcgcca gcgtgggcga tagggtgacc
60

atcacctgca gagcctccca gggcatcgac agctggctgg cctggtacca gcagaagccc
120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc gctagcagcc tgcagagcgg cgtgcctagc
180

aggttcagcg gaagcggcag cggcacgcac ttcacactga ccatcagcag cctgcaacct
240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tatcacatcg tgcccatcac cttcggcggc
300

ggaaccaagg tggagattaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgtttat ctttcccccc
360

agcgatgagc agctgaagag cggaaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac
420

cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg aaacagccag
480

gagagcgtga ccgagcagga ttccaaggat agcacctaca gcctgagcag caccctgaca
540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgagggtgac ccatcagggc
600

ctgagcagcc ctgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctga
645

<210> 33

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 33

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 34
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 34
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggg gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
 233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
 293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
 353

caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgctccag
 413

atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc
 473

cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt
 533

gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct
 593

gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa
653

gaggggtggag agcaagtacg gacccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg
713

cggacctagc gtgttcctgt ttcctcccaa gccaaggat accctgatga tcagcaggac
773

ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa
833

ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt
893

caattccacc tacaggggtg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg
953

aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat
1013

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccagggtgtac acctgcctc ctagccagga
1073

ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggttct atcctagcga
1133

catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc
1193

tgtgctcgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag
1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta
1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg caagtga
1350

<210> 35

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 35

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 36
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 36
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggtacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
 233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
 293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
 353

caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgctccag
 413

atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc
 473

cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt
 533

gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct
593

gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa
653

gaggggtggag agcaagtacg gacccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg
713

cggacctagc gtgttcctgt ttcctcccaa gcccaggat accctgatga tcagcaggac
773

ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa
833

ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt
893

caattccacc tacaggggtg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg
953

aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat
1013

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccagggtgac accctgcctc ctagccagga
1073

ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctggtg aagggcttct atcctagcga
1133

catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc
1193

tgtgctcgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag
1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta
1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg caagtga
1350

<210> 37
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1		5		10		15													
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly				
			20					25					30						
Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp				
		35					40					45							
Ile	Gly	Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu				
	50					55					60								
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser				
65					70					75					80				
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His	Trp				
			100					105					110						
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro				
		115					120					125							
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr				
	130					135					140								
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr				
145					150					155					160				
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro				
				165					170					175					
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
			180					185					190						
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp				
		195					200					205							
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr				
	210					215					220								

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

435

440

445

Lys

<210> 38
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 38
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac
 173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
 233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
 293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt
 353

gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag
 413

aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc
 473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccgccgt
533

gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct
593

gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa
653

gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg
713

aggaccctcc gtgttcctct ttcctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac
773

ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa
833

ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt
893

caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg
953

caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat
1013

tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga
1073

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggatttt accccagcga
1133

catcgtctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc
1193

cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag
1253

gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta
1313

cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg caagtga
1350

<210> 39
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 39

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 40
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 40
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtagc
 173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
 233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
 293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg
 353

gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag
 413

aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc
473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccgccgt
533

gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct
593

gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa
653

gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg
713

aggaccctcc gtgttcctct ttcctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac
773

ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa
833

ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt
893

caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg
953

caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagacat
1013

tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga
1073

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggatattt accccagcga
1133

catcgctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc
1193

cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag
1253

gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta
1313

cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg caagtga
1350

<210> 41

<211> 452

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 41

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys

195		200		205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu				
210		215		220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu				
225		230		235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu				
		245		250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser				
		260		265 270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu				
		275		280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr				
		290		295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn				
305		310		315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser				
		325		330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln				
		340		345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val				
		355		360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val				
		370		375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro				
385		390		395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr				
		405		410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys
 450

<210> 42
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 42
 nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
 113

gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
 173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
 233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
 293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
 353

cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc
413

ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgcctggtga aggactactt
473

tcccagagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt
533

tcccgccgtc ctgcagagca gggcctgta ctccctgagc tccgtggtga ccgtgccttc
593

ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa
653

ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgtc ctgccccga
713

atttctgggc ggcccttccg tgttctgtt ccctcccaag cccaaggata ccctgatgat
773

cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt
833

gcagttcaac tgggtacgtg atggcgtgga agtgcacaat gccaaagaaa agcccaggga
893

ggagcagttc aatagcacct acaggggtgt cagcgtgctc acagtgtctg accaggactg
953

gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcctgccct cctccatoga
1013

aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagagccc caagtgtata ccctcccccc
1073

tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctggtga agggcttcta
1133

tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac
1193

cacaccccc gtcttgact ccgatggctc cttcttctg tacagcaggc tgaccgtcga
1253

caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccctgca
1313

caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcctgggc aagtga
1359

<210> 43

<211> 452

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 43

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys
 450

<210> 44
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 44
 nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
 113

gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
 173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
 233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
 293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353

cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc
413

ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgcttggtga aggactactt
473

tcccagagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt
533

tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtggtga ccgtgccttc
593

ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa
653

ggtggacaag agggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgctc ctgccccga
713

atttctgggc ggcccttccg tgttctgtt ccctcccaag cccaaggata ccctgatgat
773

cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt
833

gcagttcaac tggtagctgg atggcgtgga agtgcacaat gccaaagaaa agcccaggga
893

ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtctc accaggactg
953

gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggccctgccct cctccatcga
1013

aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagagccc caagtgtata ccctcccccc
1073

tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctggtga agggcttcta
1133

tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac
1193

cacaccccc gtcttgact ccgatggctc cttcttctg tacagcaggc tgaccgtcga
1253

caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccctgca
1313

caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcctgggc aagtga
1359

<210> 45
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 45

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385

390

395

400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 46
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 46
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
 233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
353

caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa
413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc
473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgct ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctggt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggtga aagggtttta
1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacact gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga
1359

<210> 47
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 47

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 48
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 48
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctattttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
353

caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt cactggcac ctagcagcaa
413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc
473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgct ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttcg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagagg
833

caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaagggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata cctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcttggtga aagggtttta
1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtggtt ttcctgctcc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga
1359

<210> 49
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 49

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145		150		155		160									
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165					170					175	
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
		195					200					205			
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
	210					215					220				
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225					230				235						240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				245					250					255	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			260					265					270		
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
		275					280					285			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
		290				295					300				
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305					310					315					320
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
				325					330					335	
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
			340					345					350		
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
		355					360					365			

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 50
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 50
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac
173

atactacaac ccctccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg
353

gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa
413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc
473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcttggtga aagggtttta
1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga
1359

<210> 51
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 51

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 52
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 52
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac
173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt
353

gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa
413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc
473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcttggtga aagggtttta
1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacact gtgctggact ccgatgggag ctttttctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttctgtctcc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga aagtga
1359

<210> 53
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 53

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

37251

[illegible]

<210>	54
<211>	1368
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG hoặc CAA
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t
```

```
<400> 54
nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
53
Xaa
```


1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgccctact actgggtcctg
113

gattaggcag caccgccgga agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353

cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc
413

tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcttggtga aggattactt
473

ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt
533

ccccgtgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc
593

cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa
653

ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc
713

cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac
773

actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga
833

tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa
893

acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca
953

ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc
1013

accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac
1073

cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccagggtc agcctgacat gcctggtgaa
1133

agggtttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa
1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc tttttcctgt acagcaagct
1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tcctgctccg tgatgcacga
1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccaggaa agtga
1368

<210> 55
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 55

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 56
 <211> 1368
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 56

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
53
Xaa
1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
113

gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353

cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc
413

tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcctgggtga aggattactt
473

ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt
533

ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc
593

cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac caaaaacctt ccaacactaa
653

ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactcctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc
713

cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac
773

actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga
833

tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtgga gtccacaacg caaaaaccaa
893

acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtctca
953

ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg cctgcctgc
1013

accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac
1073

cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa
1133

agggtttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa
1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc tttttcctgt acagcaagct
1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tcctgctccg tgatgcacga
1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccaggaa agtga
1368

<210> 57
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 57

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
	165	170
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
	180	185
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
	195	200
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
	210	215
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
	260	265
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	295
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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210>	58
<211>	1344
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1) .. (3)
<223> nnn= CAG hoặc CAA
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t
```

<400> 58

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
53
Xaa
1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcaact ccggcgtgac
173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
353

caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgctccag
413

atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc
473

cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt
533

gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct
593

gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa
653

gagggtgagg agcaagtacg gacccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg
713

cggaacctagc gtgttcctgt ttcctcccaa gcccaaggat accctgatga tcagcaggac
773

ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa
833

ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt
893

caattccacc tacagggagg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg
953

aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat
1013

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga
1073

ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggttct atcctagcga
1133

catcgccgtg gaggggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc
1193

tgtgctcgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag
1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta
1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgcctggg c
1344

<210> 59
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 59

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
	165	170
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
	180	185
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
	195	200
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
	210	215
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
	260	265
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	295
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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210>	60
<211>	1344
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn=GAA hoặc GAG
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t
```

<400> 60

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
53
Xaa
1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcaact ccggcgtgac
173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
353

caccgtgtcc tccgcctcca ccaagggccc tagcgtgttt cctctggccc cctgctccag
413

atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc
473

cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgccgt
533

gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct
593

gggaaccaag acatatacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa
653

gaggggtggag agcaagtacg gacccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcgg
713

cggacctagc gtgttcctgt ttcctcccaa gcccaaggat accctgatga tcagcaggac
773

ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagtttaa
833

ctggtacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagtt
893

caattccacc tacaggggtg tgagcgtcct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg
953

aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat
1013

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga
1073

ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctgggtg aagggtttct atcctagcga
1133

catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccaccccccc
1193

tgtgctcgat agcgacggca gcttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag
1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgatcatgcac gaggccctgc ataaccacta
1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg c
1344

<210> 61
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 61

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
	165	170
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
	180	185
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
	195	200
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
	210	215
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
	260	265
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210>	62
<211>	1344
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1) .. (3)
<223> nnn= CAG hoặc CAA
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t
```

<400> 62

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
53
Xaa
1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca ggggcgtgac
173

atactacaac ccctccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgtgacaca gccgtgtatt actgcgccag
293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt
353

gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag
413

aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc
473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcga gtgcacacct tccccgccgt
533

gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct
593

gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa
653

gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg cccccttgt cctgcccccg agtttctggg
713

aggaccctcc gtgttcctct ttctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac
773

ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa
833

ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt
893

caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg
953

caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat
1013

tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga
1073

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtc aagggatttt accccagcga
1133

catcgctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccctcc
1193

cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag
1253

gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta
1313

cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg c
1344

<210> 63
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 63

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
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 Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210>	64
<211>	1344
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn=GAA hoặc GAG
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t
```

<400> 64

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
53
Xaa
1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca ggggcgtgac
173

atactacaac ccctccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg
353

gaccgtcagc agcgccagca ccaagggccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag
413

aagcacctcc gagtccacag ccgccctggg atgcctcgtg aaggattact tccccgagcc
473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcggg gtgcacacct tccccgccgt
533

gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct
593

gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa
653

gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg
713

aggaccctcc gtgttcctct ttctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac
773

ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagtttaa
833

ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagtt
893

caatagcacc tacagggtagg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg
953

caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagacat
1013

tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga
1073

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggc aagggatttt accccagcga
1133

catcgctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc
1193

cgtgctcgat tccgacggca gctttttcct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag
1253

gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta
1313

cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg c
1344

<210> 65
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 65

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met

100	105	110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
		320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210>	66
<211>	1353
<212>	ADN
<213>	Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ ADN

```
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn= CAG hoặc CAA
```

```
<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
```


<223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 66

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct

53

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
113

gattaggcag caccgccgca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353

cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc
413

ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgcctggtga aggactactt
473

tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt
533

tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtggtga ccgtgccttc
593

ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa
653

ggtggacaag aggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgtc ctgccccga
713

atttctgggc ggcccttccg tgttcctggt ccctcccaag cccaaggata ccctgatgat
773

cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt
833

gcagttcaac tggtacgtgg atggcgtgga agtgcacaat gccaaagaaa agcccaggga
893

ggagcagttc aatagcacct acagggtggt cagcgtgctc acagtgtctc accaggactg
953

gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcttgcct cctccatcga
1013

aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc cagggagccc caagtgtata cctccccc
1073

tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggt ctccctgacc tgtctggtga agggcttcta
1133

tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac
1193

cacaccccc gtcttggaact ccgatggctc cttcttcctg tacagcaggc tgaccgtcga
1253

caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccctgca
1313

caaccactat acccagaagt cctgtccct gagcctgggc
1353

<210> 67
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 67

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 68
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>

<221> đặc điểm kết hợp

<222> (1)..(3)

<223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 68

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct

53

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgccctact actggtcctg
113gattaggcag cacccccgga agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
173gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
233ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
293cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353cacaacagtg acagtgagca gcgccagcac caaaggaccc tccgtcttcc ctctggcccc
413ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctgggc tgcttggtga aggactactt
473tcccagagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt
533tcccgccgtc ctgcagagca ggggcctgta ctccctgagc tccgttggtga ccgtgccttc
593ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaagccta gcaataccaa
653ggtggacaag aggggtggaat ccaagtacgg ccccccttgc cctccttgtc ctgccccga
713atttctgggc ggcccttccg tgttcctgtt ccctcccaag cccaaggata ccctgatgat
773cagcaggacc cctgaggtga cctgtgtggt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt
833gcagttcaac tgggtacgtg atggcgtgga agtgcacaat gccaagacaa agcccagga
893

ggagcagttc aatagcacct acaggggtggt cagcgtgctc acagtgtgc accaggactg
953

gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcctgccct cctccatcga
1013

aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc cagggagccc caagtgtata ccctcccccc
1073

tagccaggag gaaatgacca aaaaccagggt ctccctgacc tgtctggtga agggcttcta
1133

tcccagcgac atcgctgtgg agtgggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac
1193

cacaccccc gtcttggaact ccgatggctc cttcttcctg tacagcaggc tgaccgtcga
1253

caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctctgtagc gtcatgcacg aggccttgca
1313

caaccactat acccagaagt cctgtccct gagcctgggc
1353

<210> 69
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 69

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

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

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

Ile	Gly	Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly
 450

<210> 70
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS

<222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 70
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcaact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
 233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
 293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
 353

caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa
 413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctggtg aaggattact tccttgagcc
 473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
 533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
 593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
 653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga
 713

gctgctgggg ggaccttcg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat
 773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagagg
 833

caagttcaat tggtagctgg atggagtggg agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgg gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata cctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgctgtgtga aagggtttta
1133

ccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttcctgtcc gtgatgcacg aggcctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga
1353

<210> 71
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 71

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

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

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

Ile	Gly	Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly
 450

<210> 72
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 72
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaagccta gcgagacact
 53
 Xaa
 1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatcttct ggggatggat
 113

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac
 173

atactataac cctagcctga agagcagggg gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca
 233

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag
 293

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt
 353

caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccaactggcac ctagcagcaa
 413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc
 473

agtcacagtg tcttggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
 533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
 593

gggcacacag acttacatctt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
 653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga
 713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgat
 773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tggtagctgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgg gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctgggtga aagggtttta
1133

ccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttcctgtctc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga
1353

<210> 73
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 73

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

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

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

Ile	Gly	Ser	Ile	Leu	His	Ser	Gly	Val	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

50		55		60											
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
65					70					75					80
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Arg	Thr	Thr	Val	Ser	Leu	Ile	Glu	Tyr	Phe	Gln	His	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
		115					120					125			
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
	130					135					140				
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145					150					155					160
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165					170					175	
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
		195				200						205			
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
	210					215					220				
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225					230					235					240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				245					250					255	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			260					265					270		

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly
 450

<210> 74
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ADN

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>

<221> đặc điểm kết hợp

<222> (1)..(3)

<223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 74

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct

53

Xaa

1

gagcctcaca tgcgcctgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
113cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac
173atactacaac ccctccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
233gttttccttc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
293ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg
353gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac ctagcagcaa
413atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc
473agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgctgt
533gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
593gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
653aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tgggtacgtgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtgg gtccgtcctg acagtgctcc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctgggtga aagggtttta
1133

ccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcctg tacagcaagc tcacagtgga
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttcctgctcc gtgatgcacg aggcctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga
1353

<210> 75

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 75

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly
 450

<210> 76
 <211> 1353

<212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 76
 nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat
 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtagc
 173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca
 233

gttttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag
 293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggg
 353

gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgttt cactggcac ctagcagcaa
 413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcgg gtgcctgggtg aaggattact tccctgagcc
 473

agtcacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt
 533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgtg acagtccctt ccagcagcct
 593

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa
 653

aaaggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga
713

gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgat
773

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggg ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt
833

caagttcaat tgggtacgtgg atggagtggg agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga
893

agaacagtac aatagcacat acaggggtggg gtccgtcctg acagtgtctc accaggactg
953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggg gagcaacaag gccctgcctg caccaattga
1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc
1073

aagccgggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctgggtga aagggtttta
1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaa attacaaaac
1193

cacccacct gtgctggact ccgatgggag ctttttcttg tacagcaagc tcacagtggg
1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttcctgctcc gtgatgcacg aggccctcca
1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga
1353

<210> 77
<211> 454
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 77

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

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Ser	Gly
			20					25					30		

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[illegible]

<210> 78
 <211> 1362
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> ADN

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(3)
 <223> nnn= CAG hoặc CAA

<220>
 <221> đặc điểm kết hợp
 <222> (1)..(3)
 <223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 78
 nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
 53
 Xaa
 1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
 113

gattaggcag caccgccgga agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
 173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
 233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
 293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
 353

cacaacagtg acagtgagca gcgctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc
 413

tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcttggtga aggattactt
 473

cctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt
 533

ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc
 593

cagcagcctg ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa
653

ggtggacaaa aaggtggaac ccaaattcctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc
713

cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac
773

actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga
833

tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa
893

acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca
953

ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc
1013

accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cgggaacccc aggtgtatac
1073

cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccagggtc agcctgacat gcctggtgaa
1133

agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa
1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc tttttcctgt acagcaagct
1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tcctgctccg tgatgcacga
1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga
1362

<210> 79
<211> 454
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein

<400> 79

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Leu Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Asp Asp Ser Ser Gly Asp Glu His Tyr Gly Met
 100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 80
<211> 1362
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn=GAA hoặc GAG

<220>
<221> đặc điểm kết hợp
<222> (1)..(3)
<223> n là a, c, g, hoặc t

<400> 80
nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaagccta gccagaccct
53
Xaa
1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggcgcctact actggtcctg
113

gattaggcag caccccggca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct
173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa
233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt attattgcgc
293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg
353

cacaacagtg acagtga gca ggcctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc
413

tagcagcaaa tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcctggtga aggattactt
473

ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt
533

ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcacctc
593

cagcagcctg ggacacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa
653

ggtggacaaa aaggtggaac ccaaactctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc
713

cgctcctgag ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac
773

actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga
833

tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa
893

acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca
953

ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggt agcaacaagg ccctgcctgc
1013

accaattgag aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cggaacccc aggtgtatac
1073

cctgccccca agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa
1133

agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa
1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatgggagc ttttctctgt acagcaagct
1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tcctgctccg tgatgcacga
1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga
1362

<210> 81
<211> 607
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Glu	Cys	Val	Thr	Gln	Leu	Leu	Lys	Asp	Thr	Cys	Phe	Glu	Gly	Gly	Asp
1				5					10					15	

Ile Thr Thr Val Phe Thr Pro Ser Ala Lys Tyr Cys Gln Val Val Cys
 20 25 30

Thr Tyr His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Thr Phe Thr Ala Glu Ser Pro
 35 40 45

Ser Glu Asp Pro Thr Arg Trp Phe Thr Cys Val Leu Lys Asp Ser Val
 50 55 60

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

Ser Phe Lys Gln Cys Ser His Gln Ile Ser Ala Cys Asn Lys Asp Ile
 85 90 95

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

Lys Ser Ala Gln Glu Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asp Asp Val His Cys
 115 120 125

His Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Arg Gln Phe Pro Ser Leu Glu His Arg
 130 135 140

Asn Ile Cys Leu Leu Lys His Thr Gln Thr Gly Thr Pro Thr Arg Ile
 145 150 155 160

Thr Lys Leu Asp Lys Val Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ser Cys Ala
 165 170 175

Leu Ser Asn Leu Ala Cys Ile Arg Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe
 180 185 190

Ala Asp Ser Asn Ile Asp Ser Val Met Ala Pro Asp Ala Phe Val Cys
 195 200 205

Gly Arg Ile Cys Thr His His Pro Gly Cys Leu Phe Phe Thr Phe Phe
 210 215 220

Ser Gln Glu Trp Pro Lys Glu Ser Gln Arg Asn Leu Cys Leu Leu Lys
 225 230 235 240

Thr Ser Glu Ser Gly Leu Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser Lys Ala
 245 250 255

Leu Ser Gly Phe Ser Leu Gln Ser Cys Arg His Ser Ile Pro Val Phe
 260 265 270

Cys His Ser Ser Phe Tyr His Asp Thr Asp Phe Leu Gly Glu Glu Leu
 275 280 285

Asp Ile Val Ala Ala Lys Ser His Glu Ala Cys Gln Lys Leu Cys Thr
 290 295 300

Asn Ala Val Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Thr Pro Ala Gln Ala Ser
 305 310 315 320

Cys Asn Glu Gly Lys Gly Lys Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Asn Gly
 325 330 335

Ser Pro Thr Lys Ile Leu His Gly Arg Gly Gly Ile Ser Gly Tyr Thr
 340 345 350

Leu Arg Leu Cys Lys Met Asp Asn Glu Cys Thr Thr Lys Ile Lys Pro
 355 360 365

Arg Ile Val Gly Gly Thr Ala Ser Val Arg Gly Glu Trp Pro Trp Gln
 370 375 380

Val Thr Leu His Thr Thr Ser Pro Thr Gln Arg His Leu Cys Gly Gly
 385 390 395 400

Ser Ile Ile Gly Asn Gln Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Tyr
 405 410 415

Gly Val Glu Ser Pro Lys Ile Leu Arg Val Tyr Ser Gly Ile Leu Asn
 420 425 430

Gln Ser Glu Ile Lys Glu Asp Thr Ser Phe Phe Gly Val Gln Glu Ile
 435 440 445

Ile Ile His Asp Gln Tyr Lys Met Ala Glu Ser Gly Tyr Asp Ile Ala
 450 455 460

Leu Leu Lys Leu Glu Thr Thr Val Asn Tyr Thr Asp Ser Gln Arg Pro
 465 470 475 480

Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Arg Asn Val Ile Tyr Thr Asp Cys
 485 490 495

Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Arg Lys Leu Arg Asp Lys Ile Gln Asn
 500 505 510

Thr Leu Gln Lys Ala Lys Ile Pro Leu Val Thr Asn Glu Glu Cys Gln
 515 520 525

Lys Arg Tyr Arg Gly His Lys Ile Thr His Lys Met Ile Cys Ala Gly
 530 535 540

Tyr Arg Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro
 545 550 555 560

Leu Ser Cys Lys His Asn Glu Val Trp His Leu Val Gly Ile Thr Ser
 565 570 575

Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Glu Arg Pro Gly Val Tyr Thr Asn
 580 585 590

Val Val Glu Tyr Val Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Ala Val
 595 600 605

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Protein

<400> 82

Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe
 1 5

<210> 83
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Protein

<400> 83

Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser Lys Ala Leu Ser Gly
 1 5 10

<210> 84
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> chuỗi nhẹ kappa kháng RSV

<400> 84

Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala
 1 5 10 15

Met Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
 20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val
 35 40 45

Gly Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 50 55 60

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 85 90 95

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr
 100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
 115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 85
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> IgG4 HC S228P kháng RSV

<400> 85

Met Ala Val Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala
 1 5 10 15

Met Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
 85 90 95

Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 115 120 125

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys
465

1/29

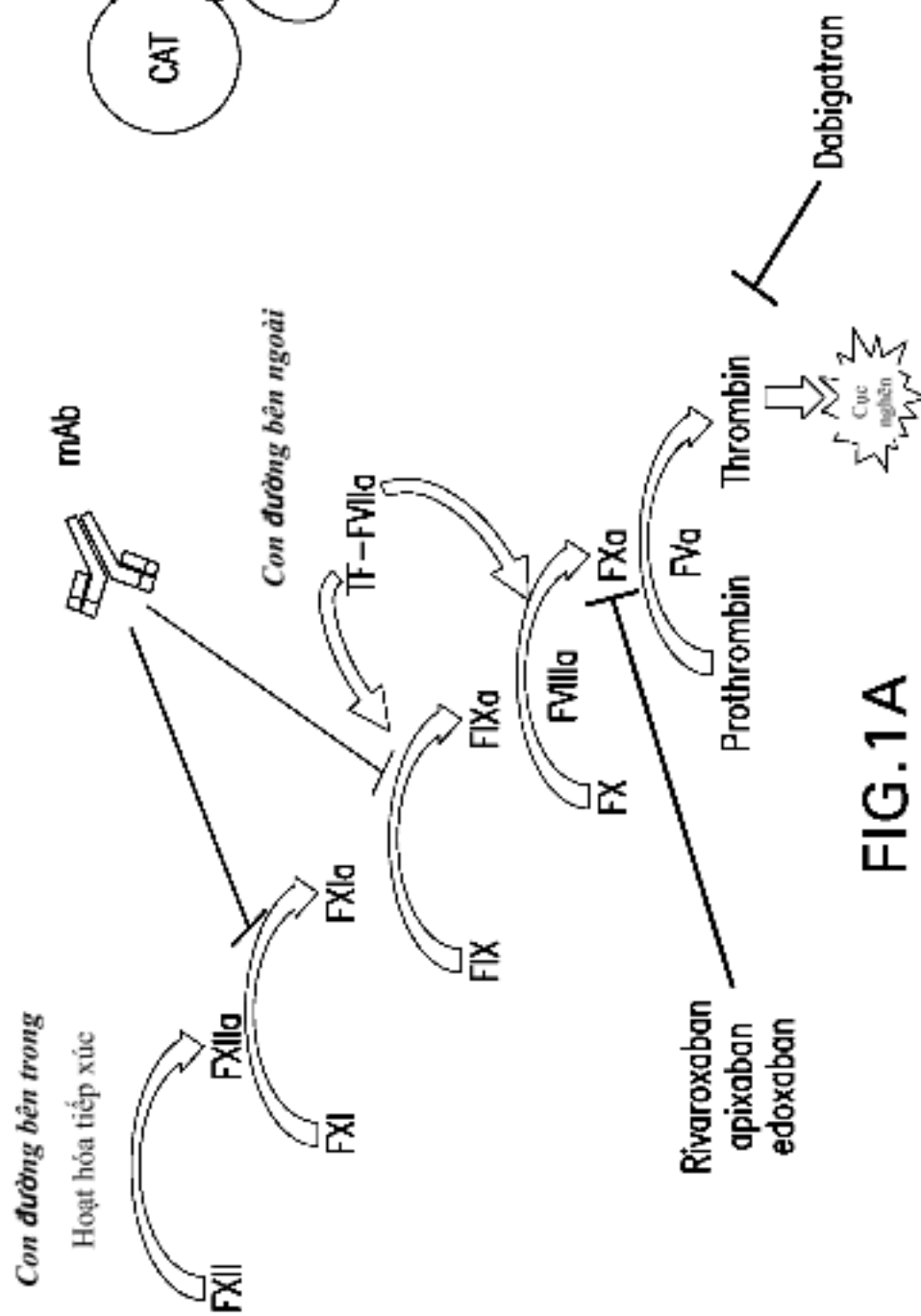
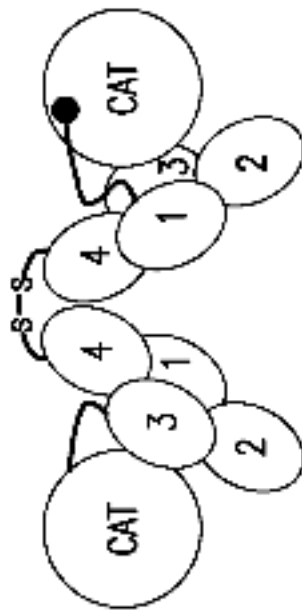
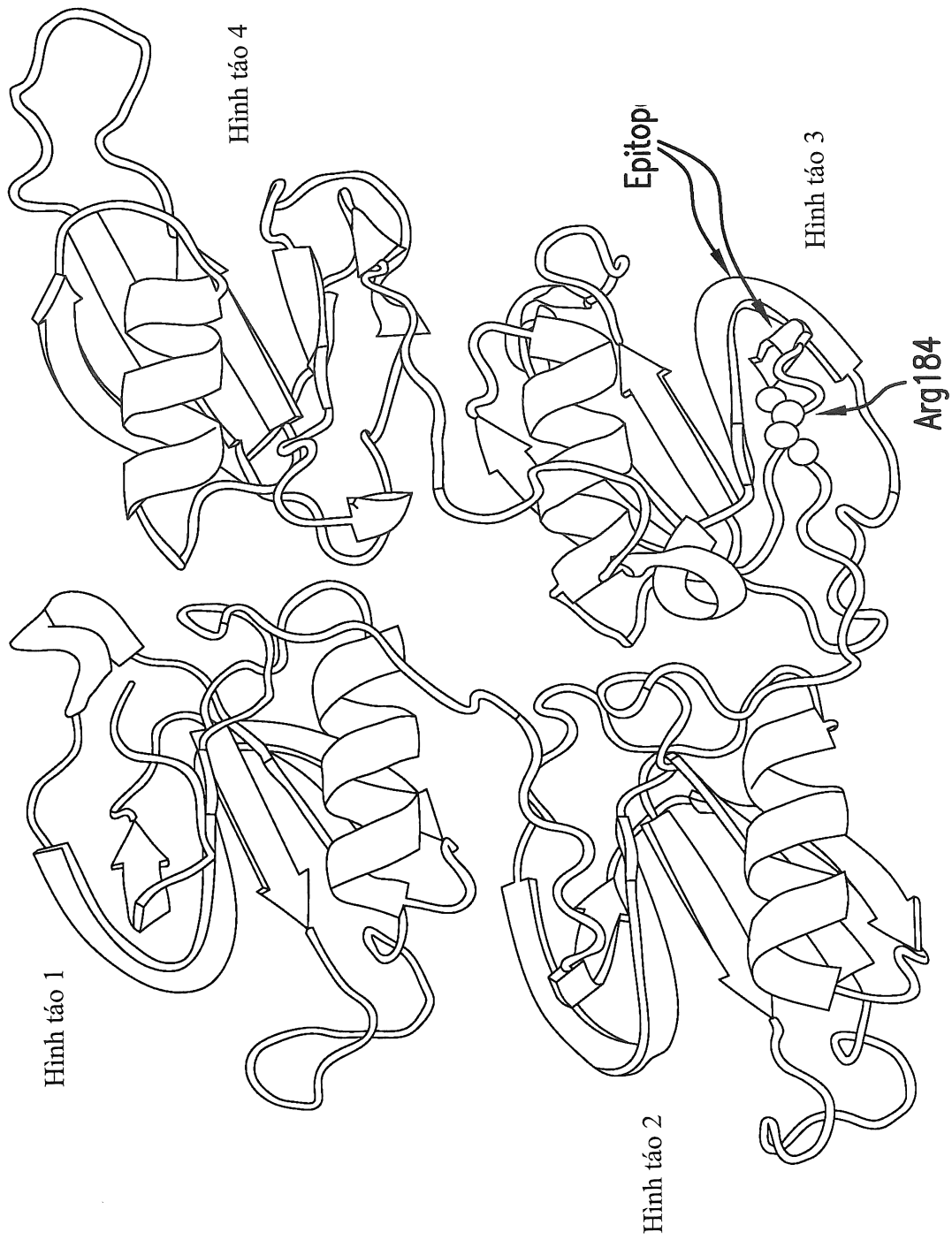


FIG.1A



**FIG.2**

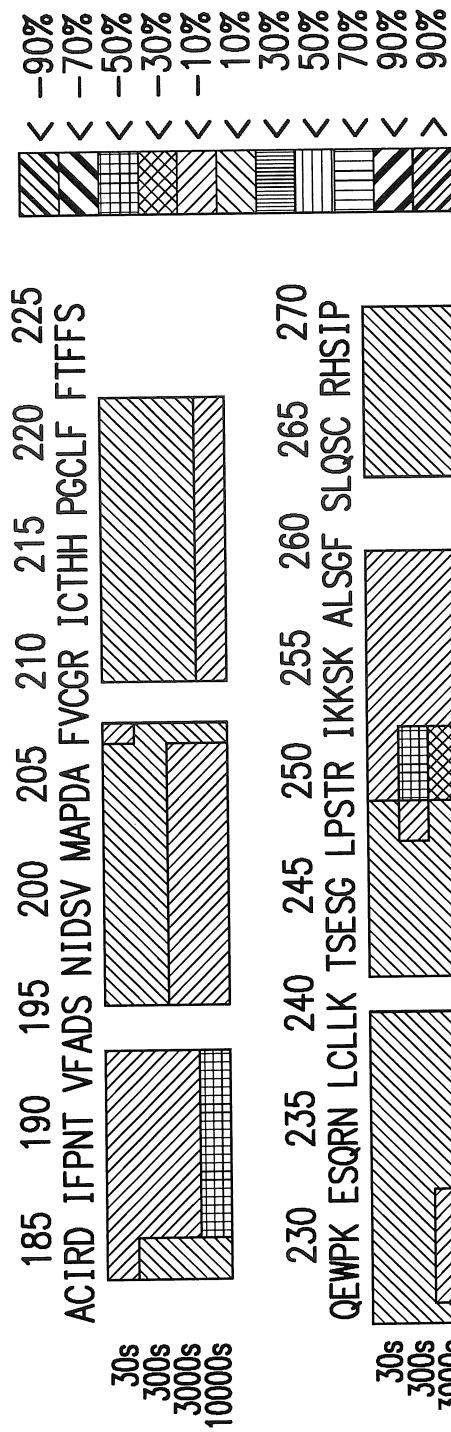


FIG. 3A

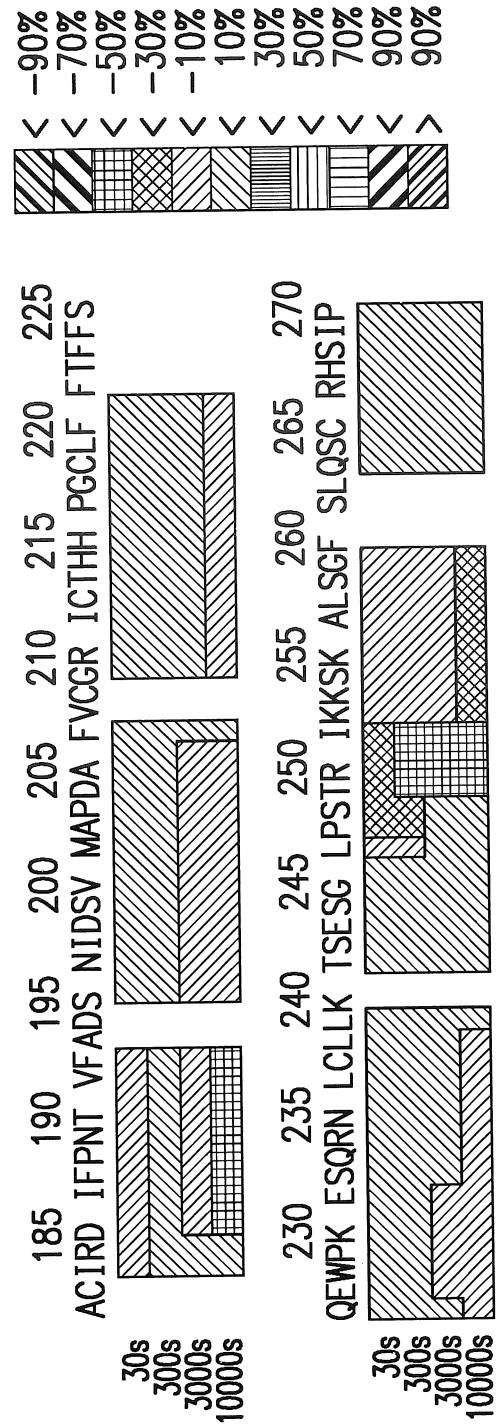


FIG. 3B

1 2 3 4 5 6 7 8 9
123456789012345678901234567890123456789012345678901234
EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISISGYSFGWIRPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNP^{SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS}SVTAADTAVYYCAR
HC-CDR1 HC-CDR2

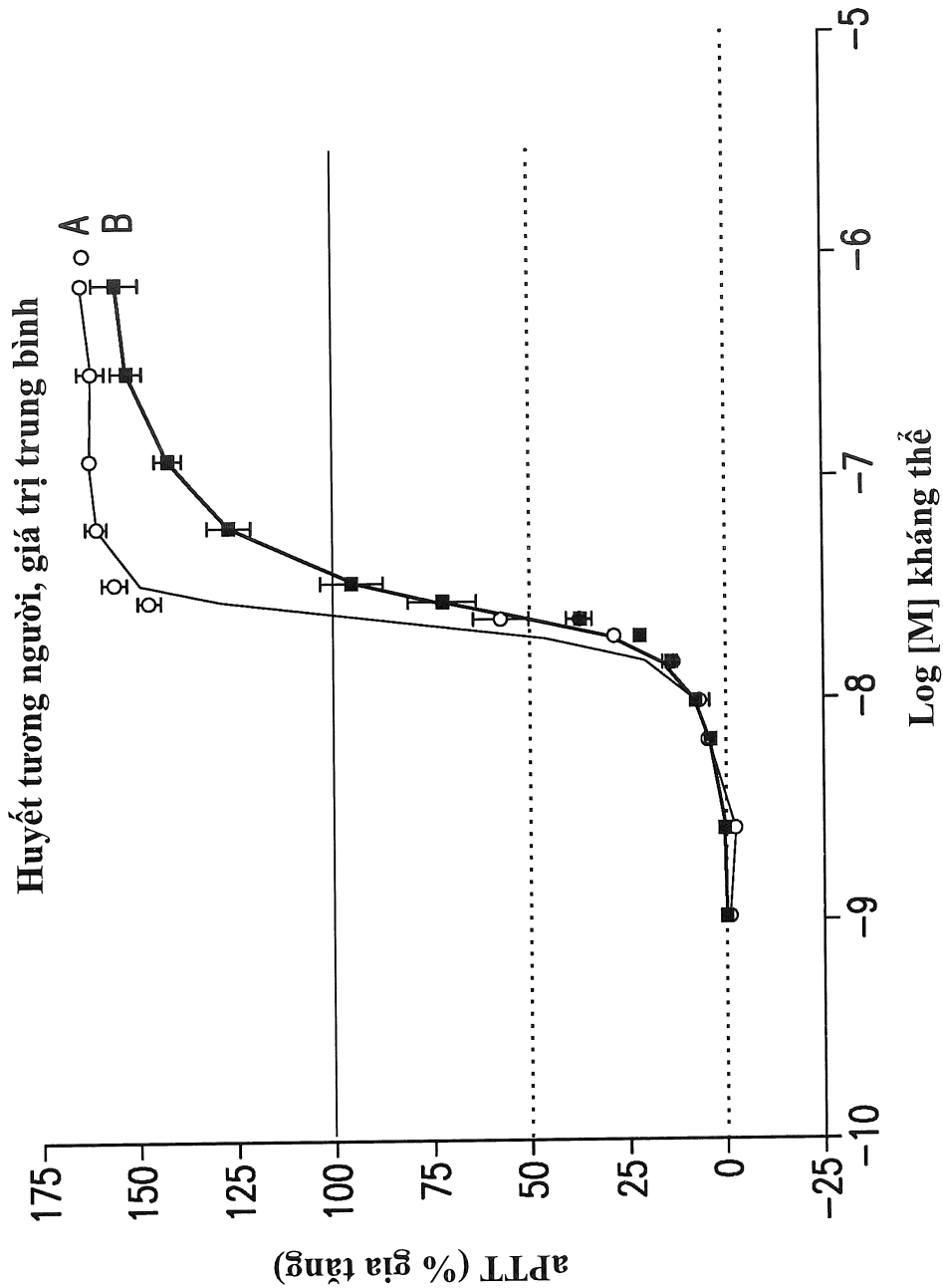
1 1
0 1
567890abcde1234567890123
DRTTVSMIEYFQHWGGTLVTSS
HC-CDR3

[illegible]

1 1
0 1
567890abcde1234567890123
DRTTVSLIEYFQHWGQGLVTSS
HC-CDR3

FIG. 4A

aPTT: thử nghiệm, N=1, 2, 3

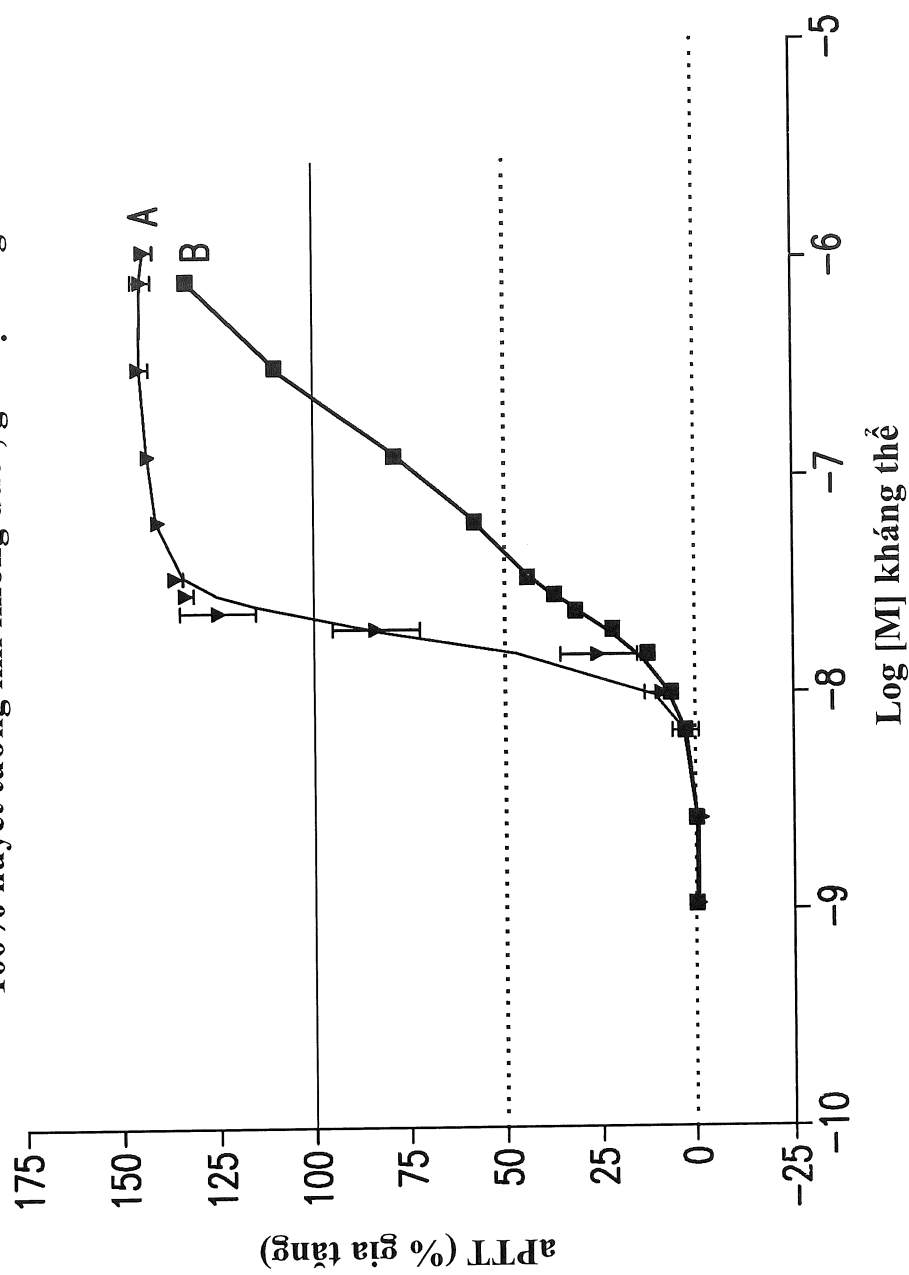


A	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Kappa
B	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Kappa

FIG.6

aPTT: thử nghiệm, N=1, 2, 3

100% huyết tương khỉ không đuôi, giá trị trung bình



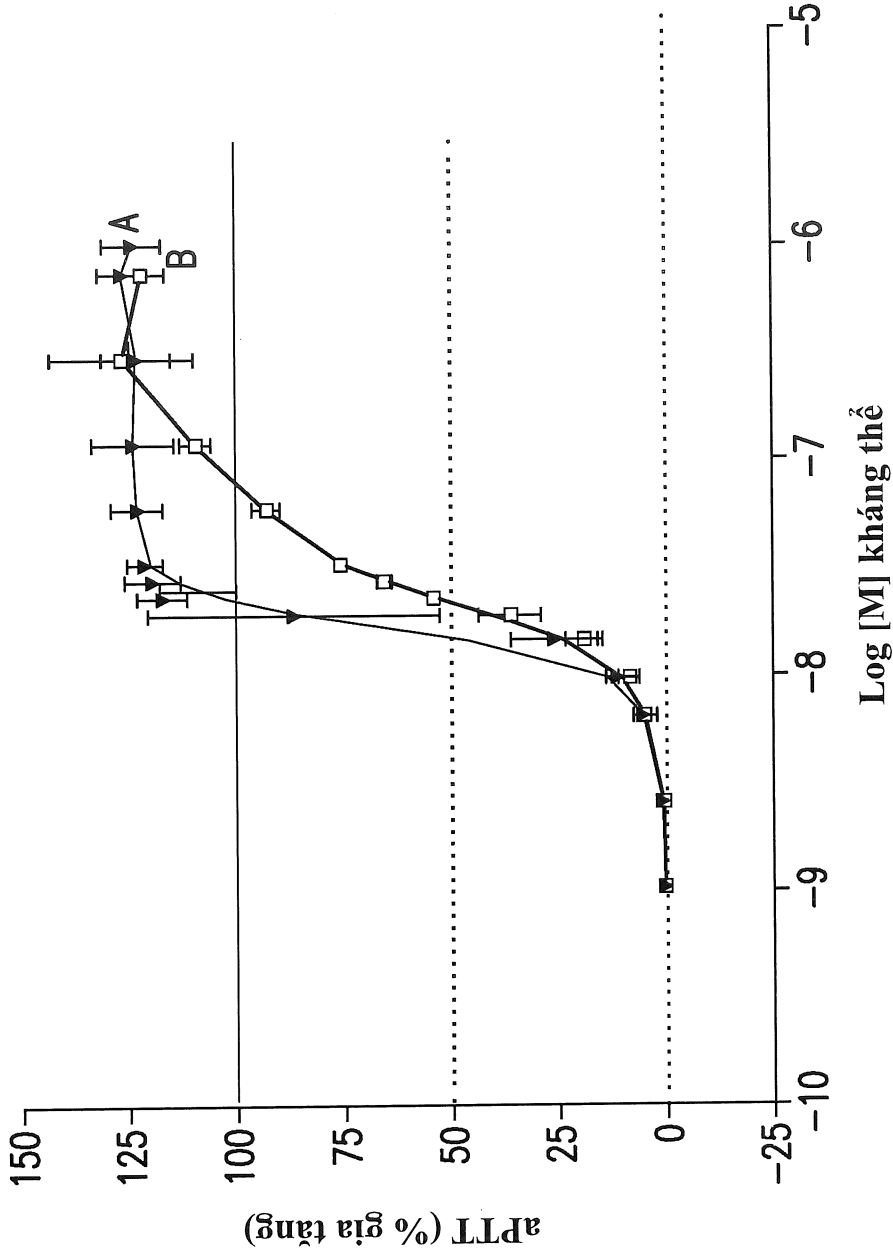
A	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Kappa
B	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Kappa

FIG.7

10/29

37251

aPTT: thử nghiệm, N=1, 2, 3
100% huyết tương khí nâu, giá trị trung bình



A	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Kappa
B	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Kappa

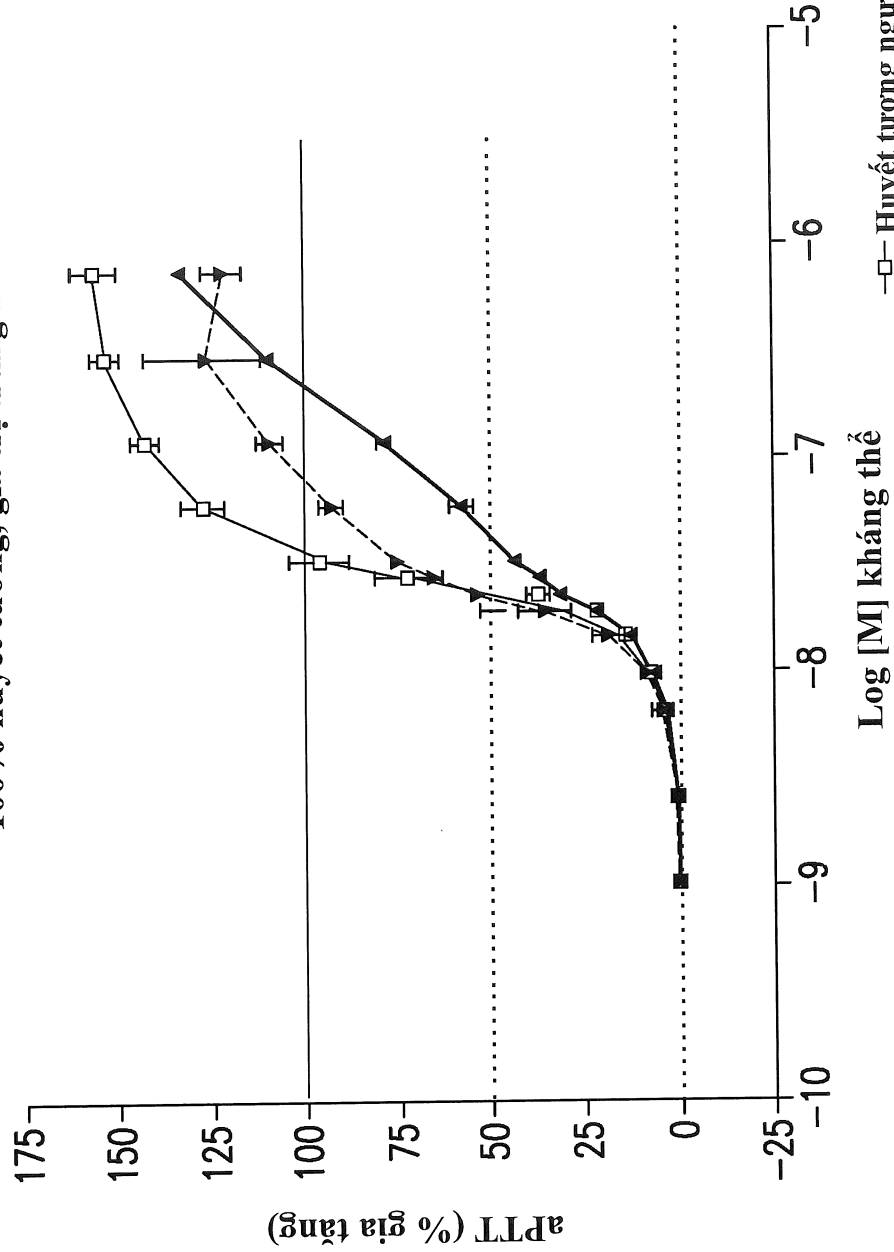
FIG.8

12/29

α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC Kappa

aPTT: thử nghiệm, N=1, 2, 3

100% huyết tương, giá trị trung bình



□ Huyết tương người
 ▲ Huyết tương khỉ không đuôi
 ▼ Huyết tương khỉ nâu

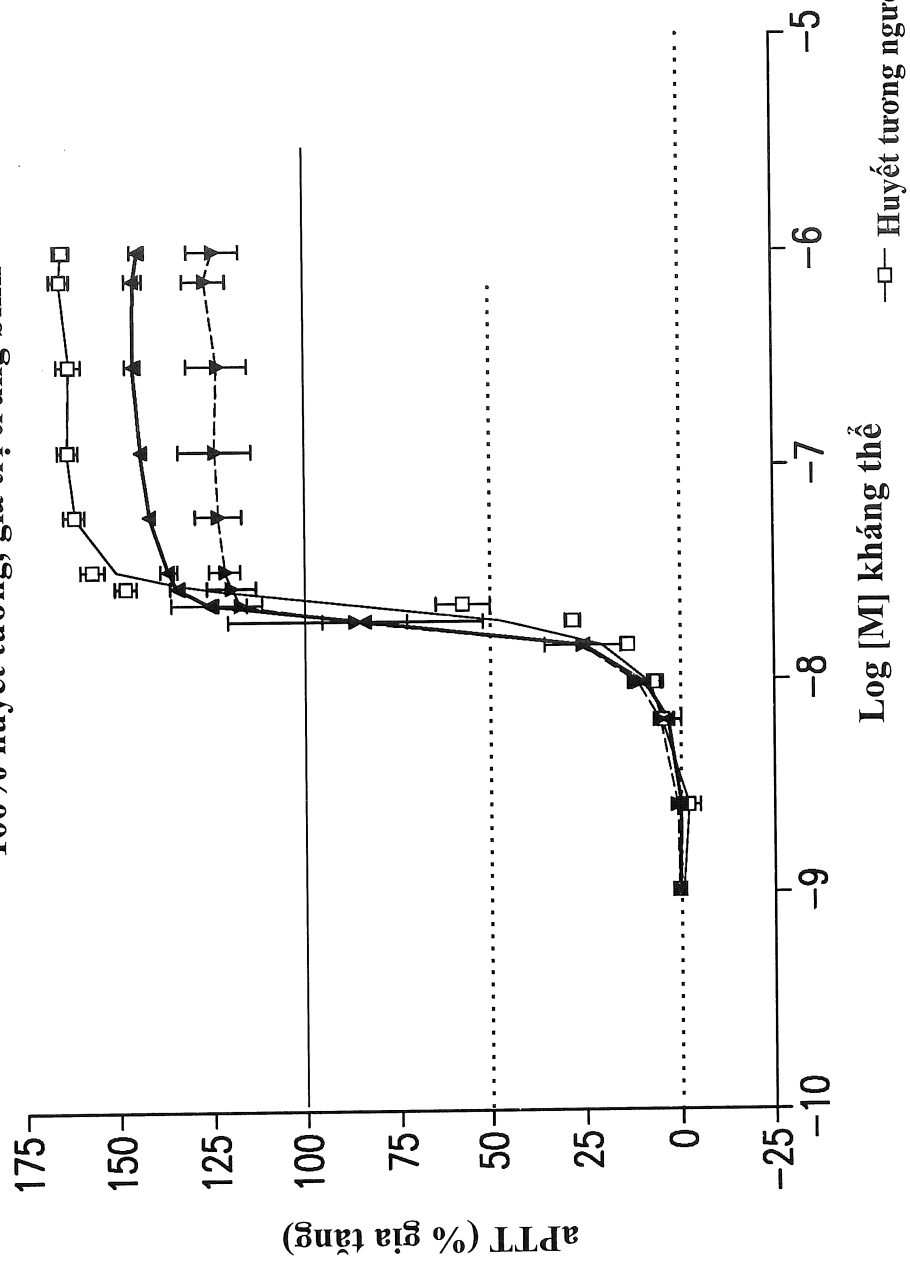
FIG.9

13/29

α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC Kappa

aPTT: thử nghiệm, N=1, 2, 3

100% huyết tương, giá trị trung bình



—□— Huyết tương người
—▲— Huyết tương khi không đuôi
—▼— Huyết tương khi nâu

FIG.10

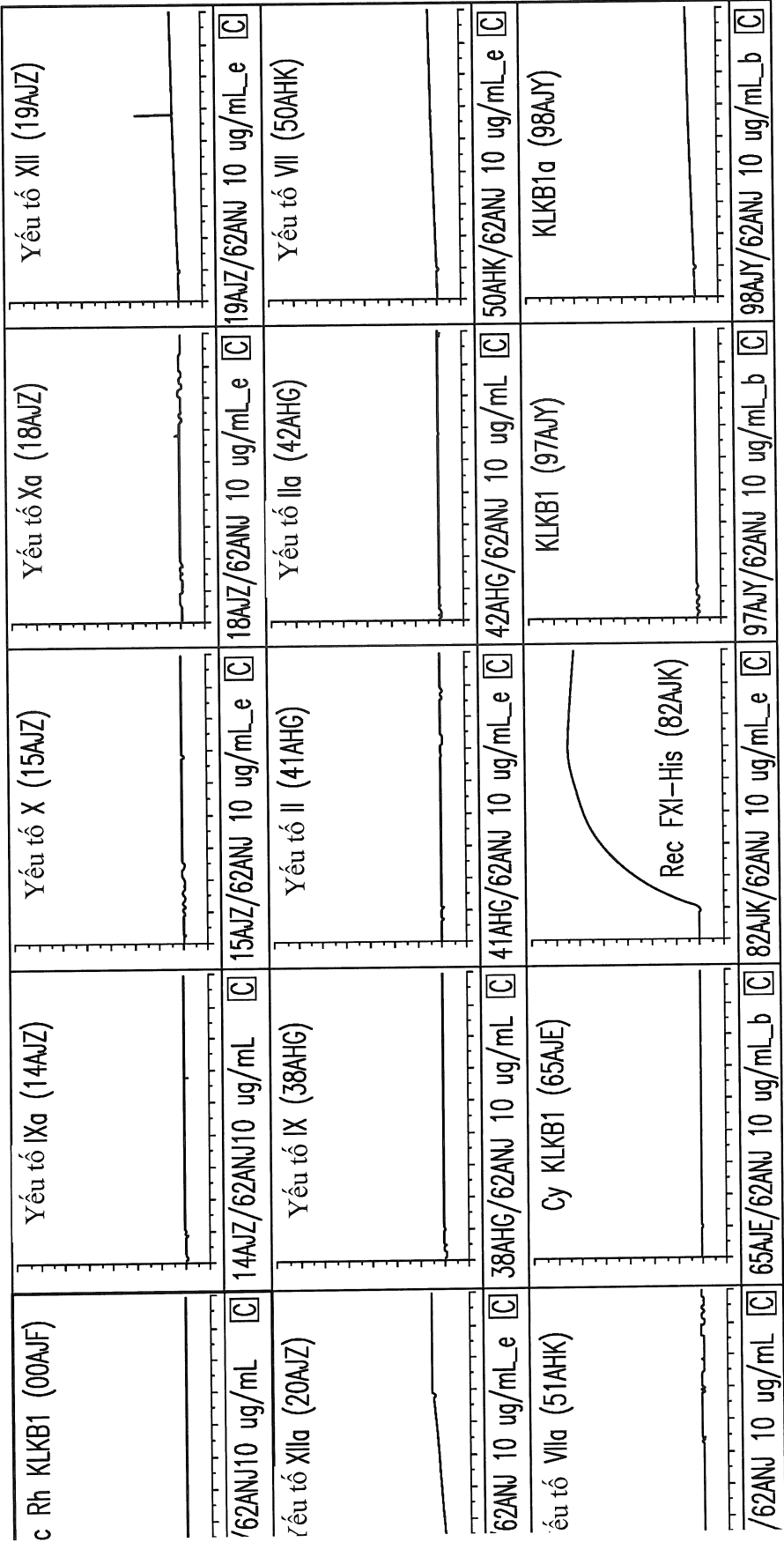


FIG.11

ng chia độ: -10-140 RU

T t c huy t t ng thu c ngo i tr :

người trừ khi được quy định:

’ - khi không đuôi

i - khi nâu

Rec - tái tổ hợp

His - đuôi polyhistidin



FIG. 12

người trừ khi được quy định:

y	- khi không đuôi	Rec - tái tổ hợp
h	- khi nâu	His - đuôi polyhistidin

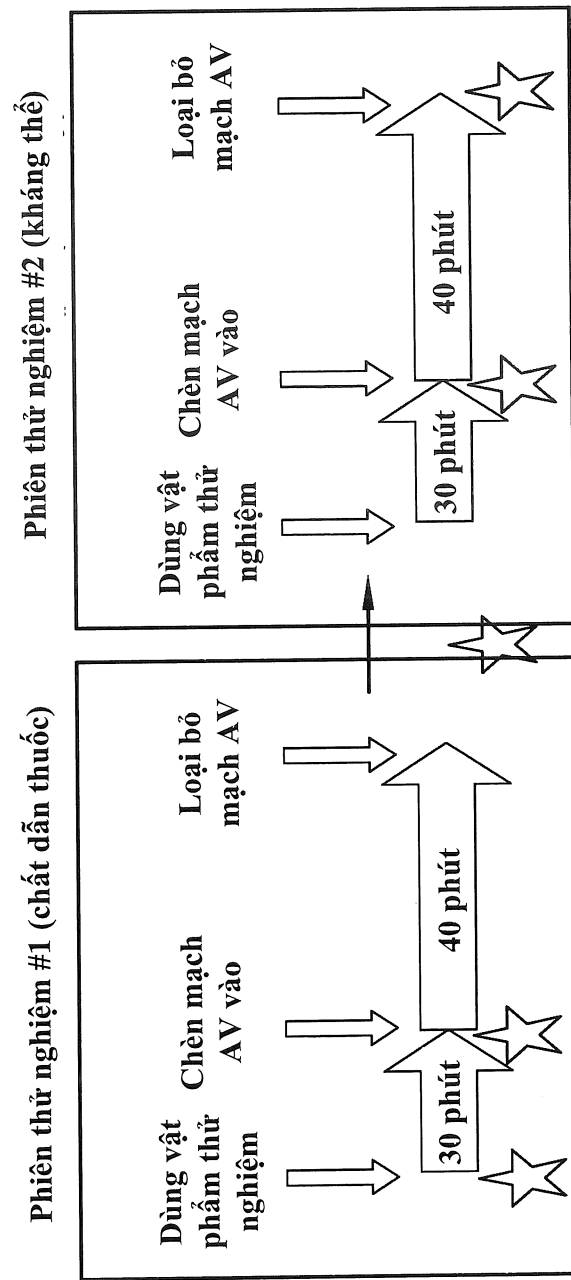


FIG.13

17/29

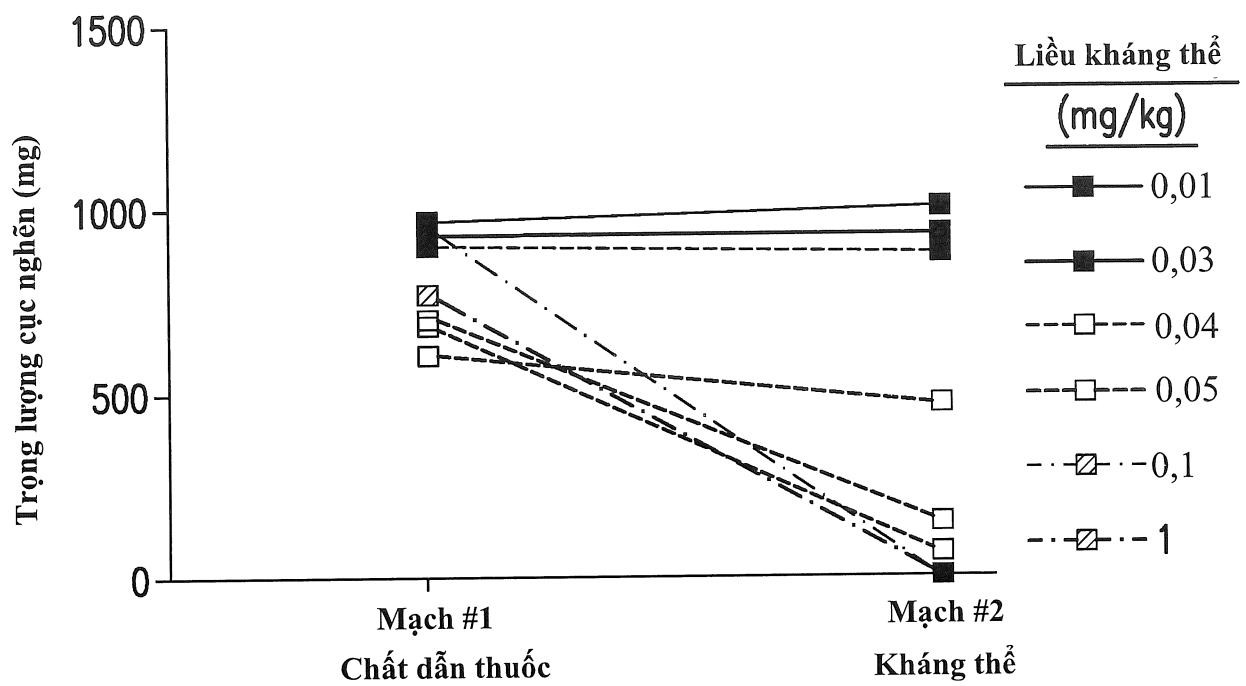


FIG.14A

18/29

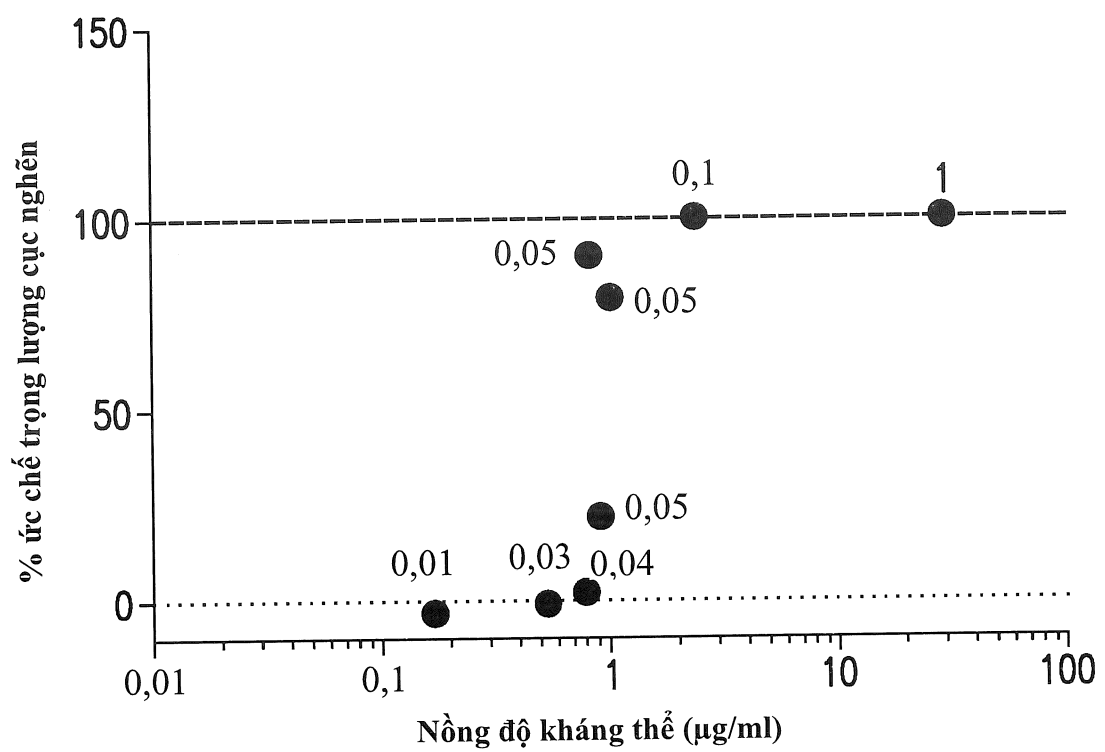


FIG. 14B

19/29

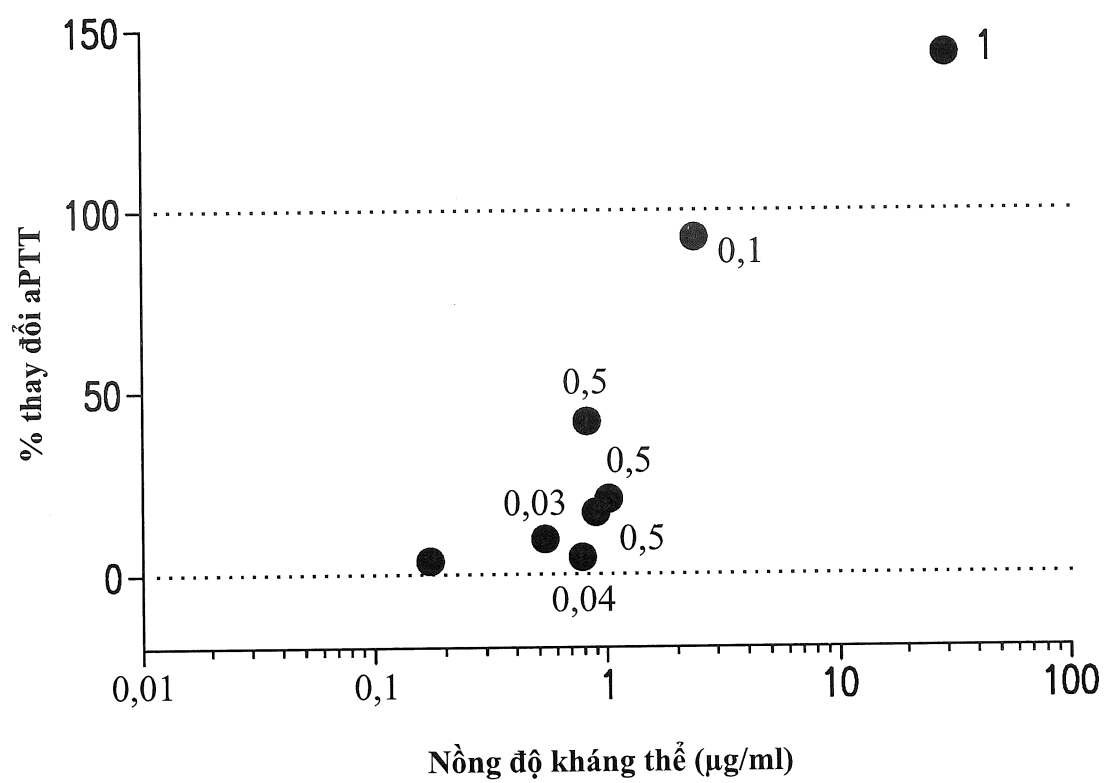


FIG. 14C

20/29

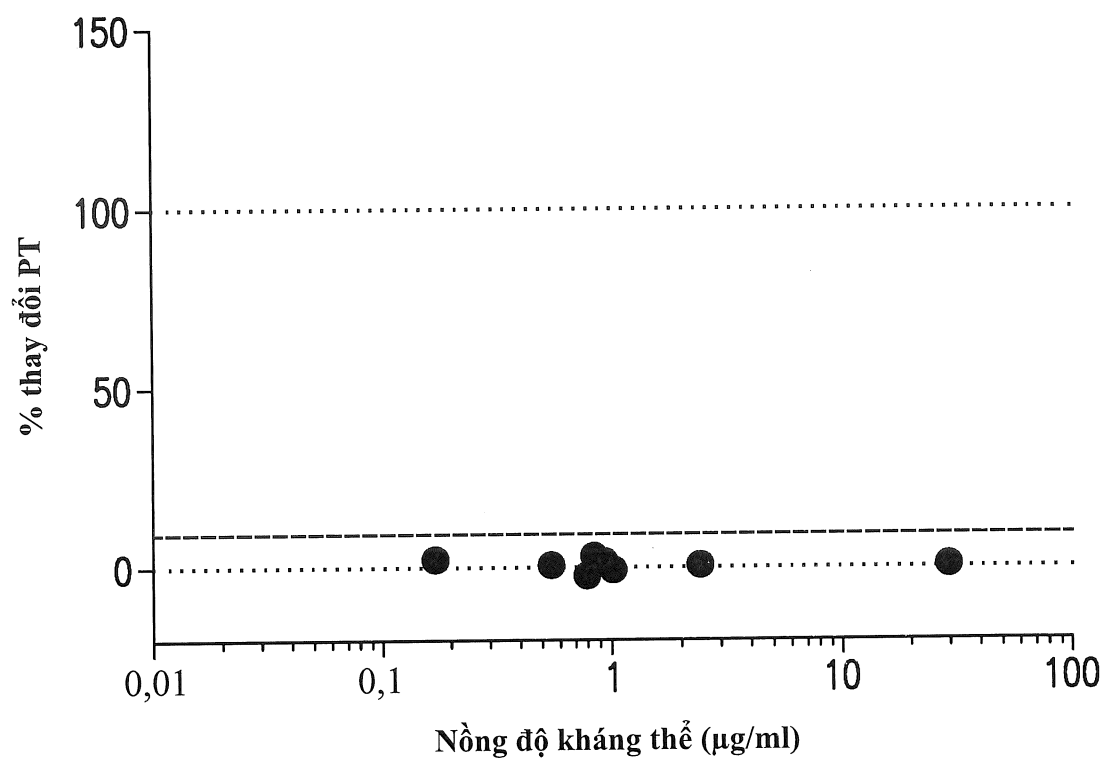
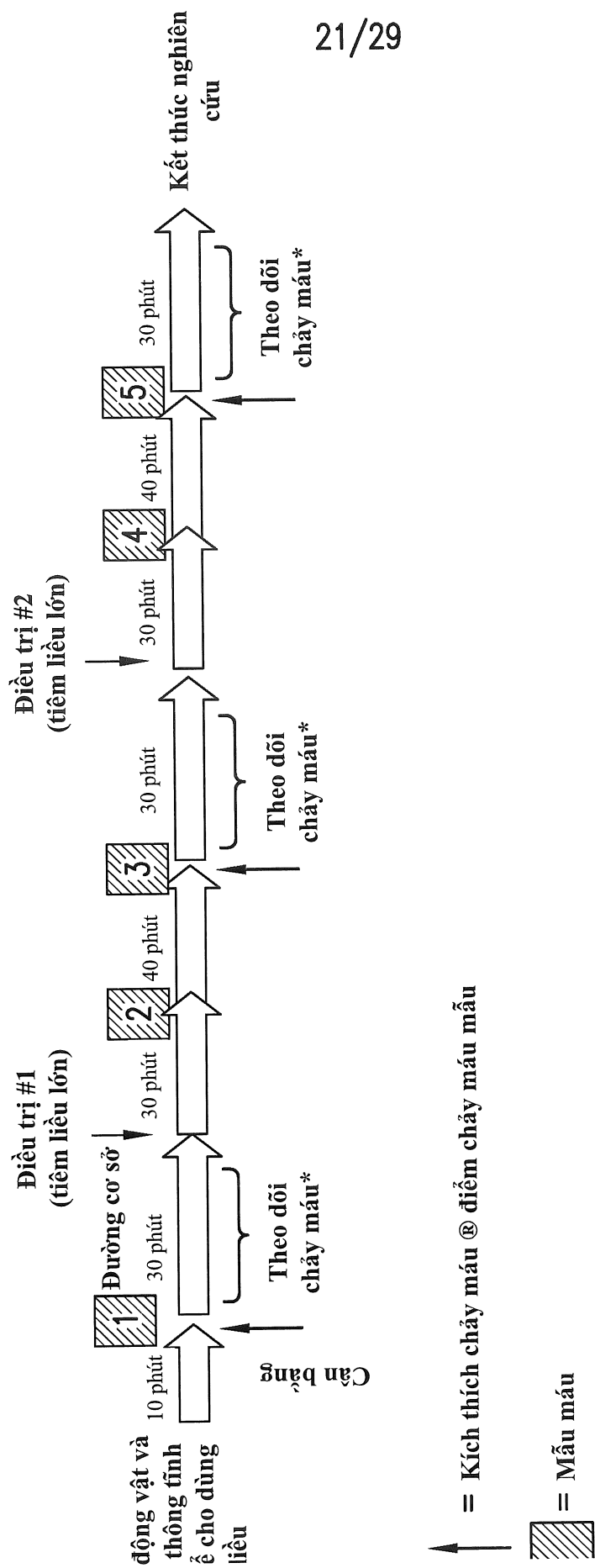


FIG. 14D



* theo dõi chảy máu cho đến khi ngừng chảy máu hoặc trong 30 phút, cái nào quan trọng nhất

FIG.15

22/29

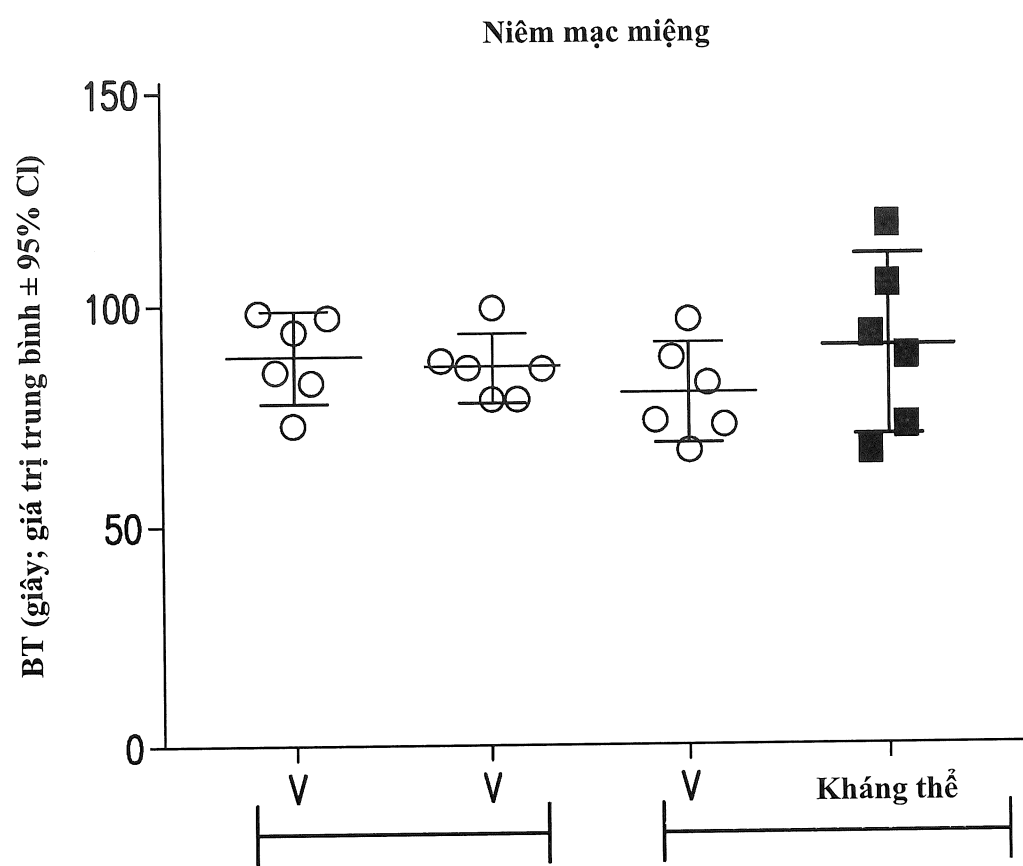


FIG.16A

23/29

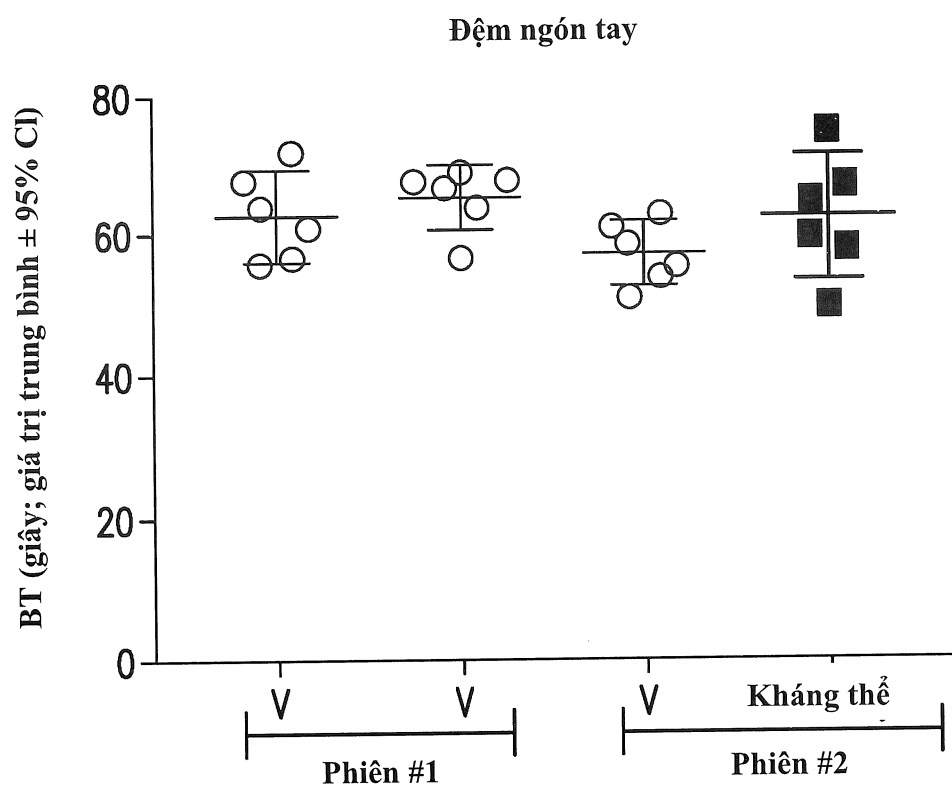


FIG.16B

24/29

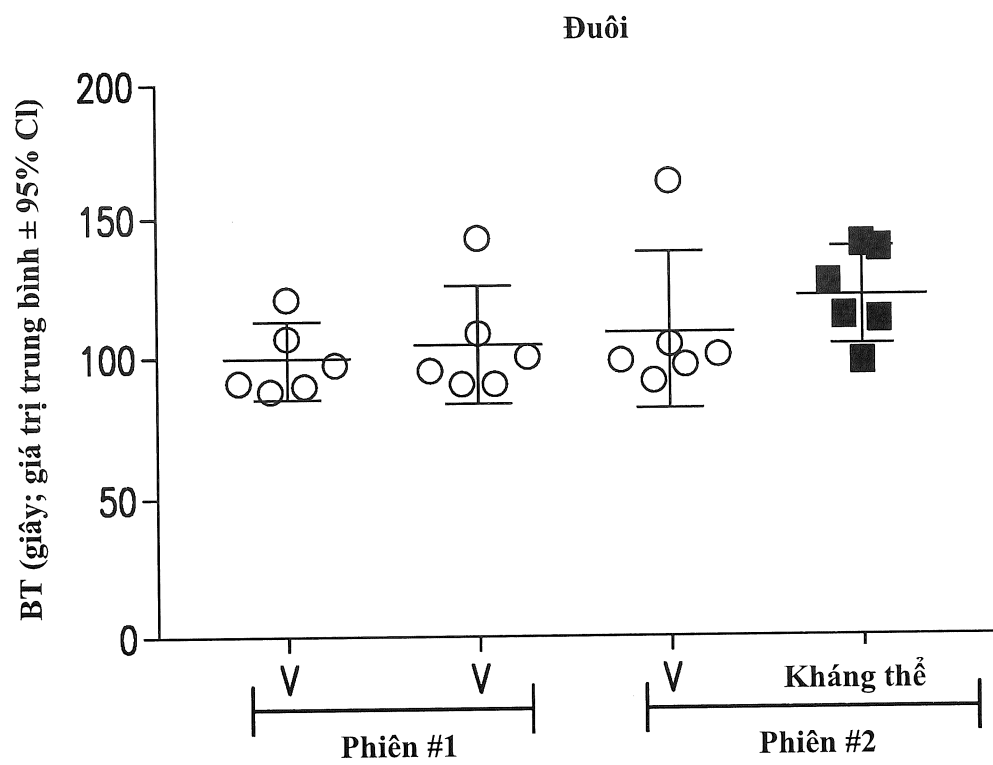


FIG.16C

25/29

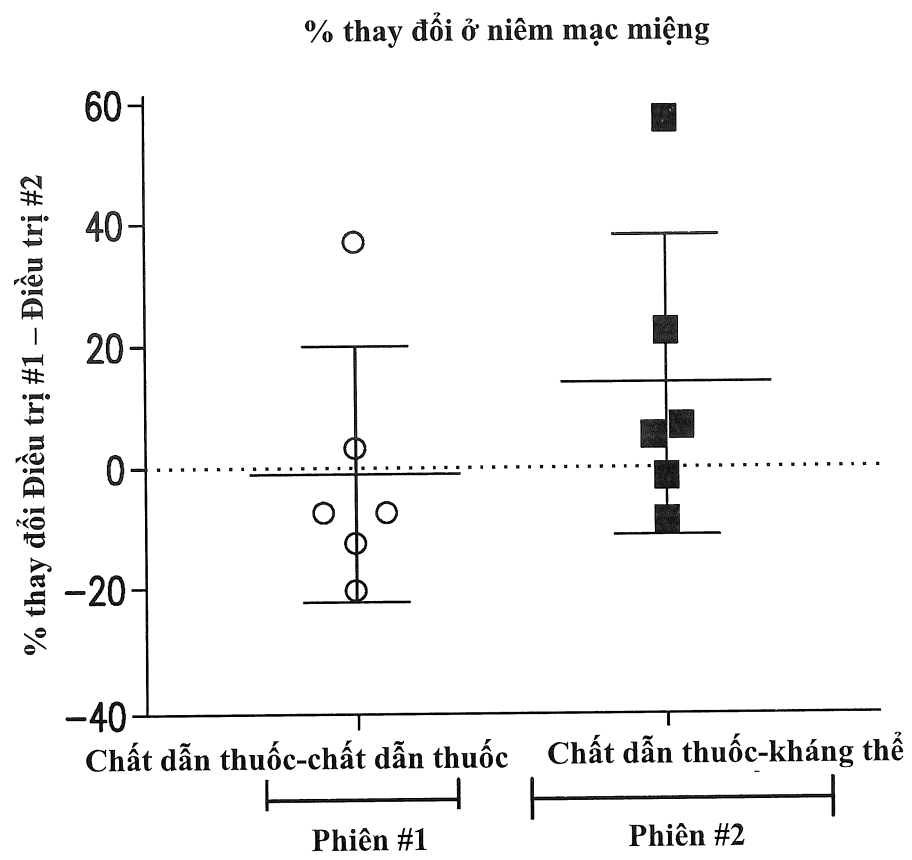


FIG.16D

26/29

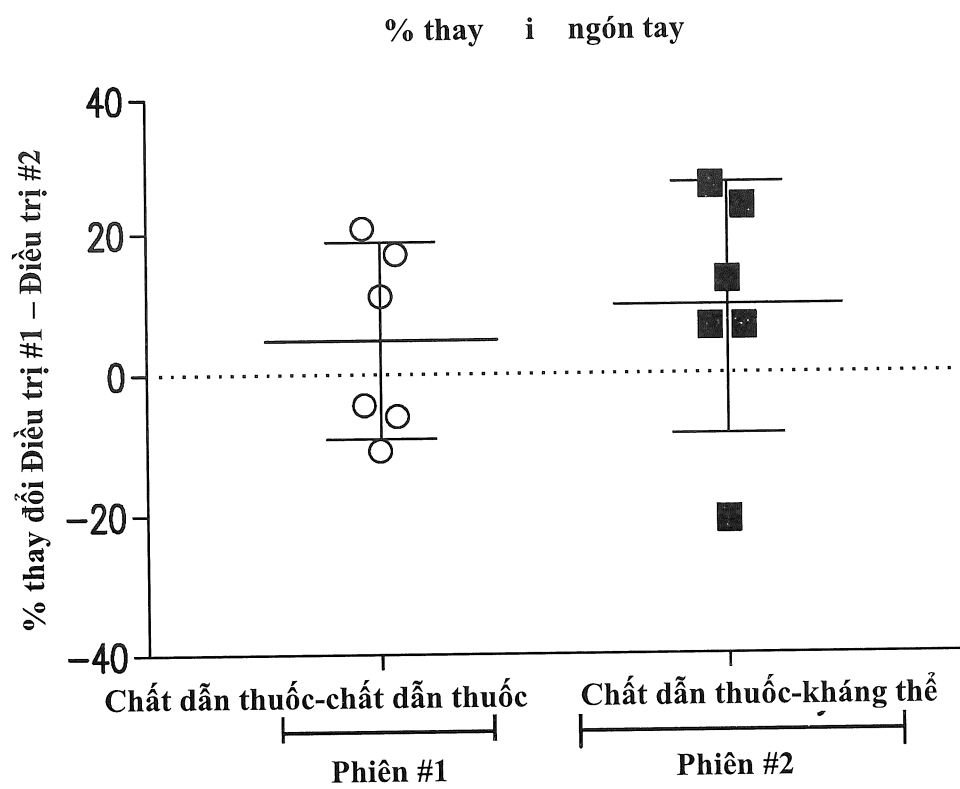


FIG.16E

27/29

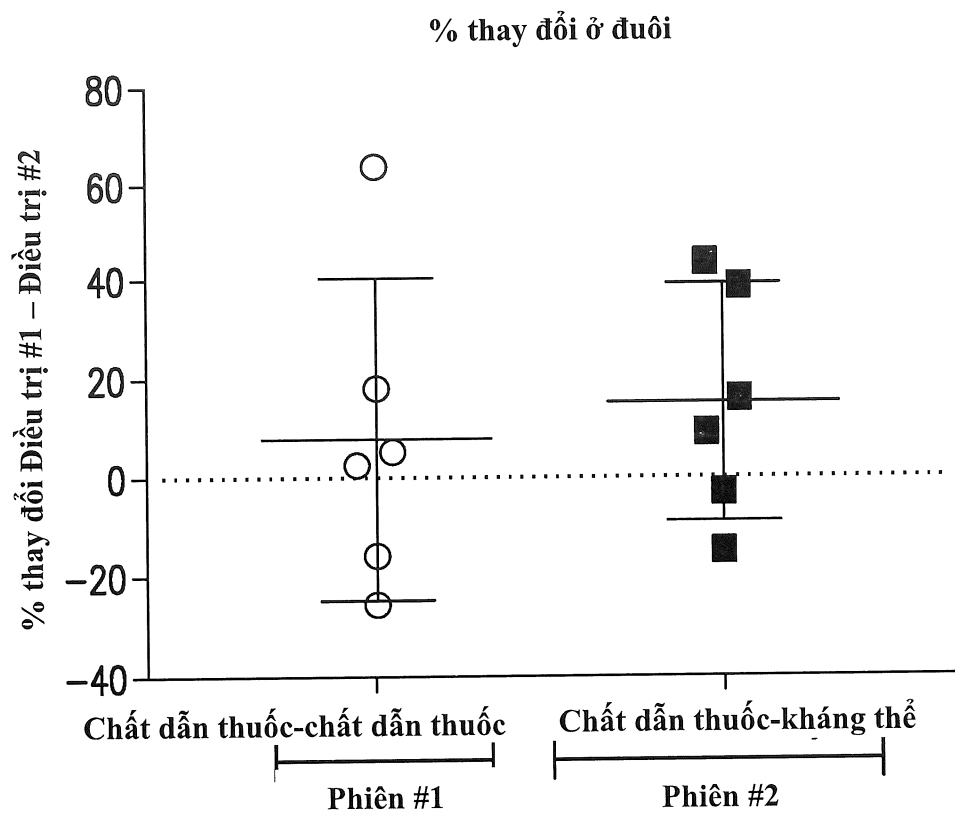


FIG. 16F

28/29

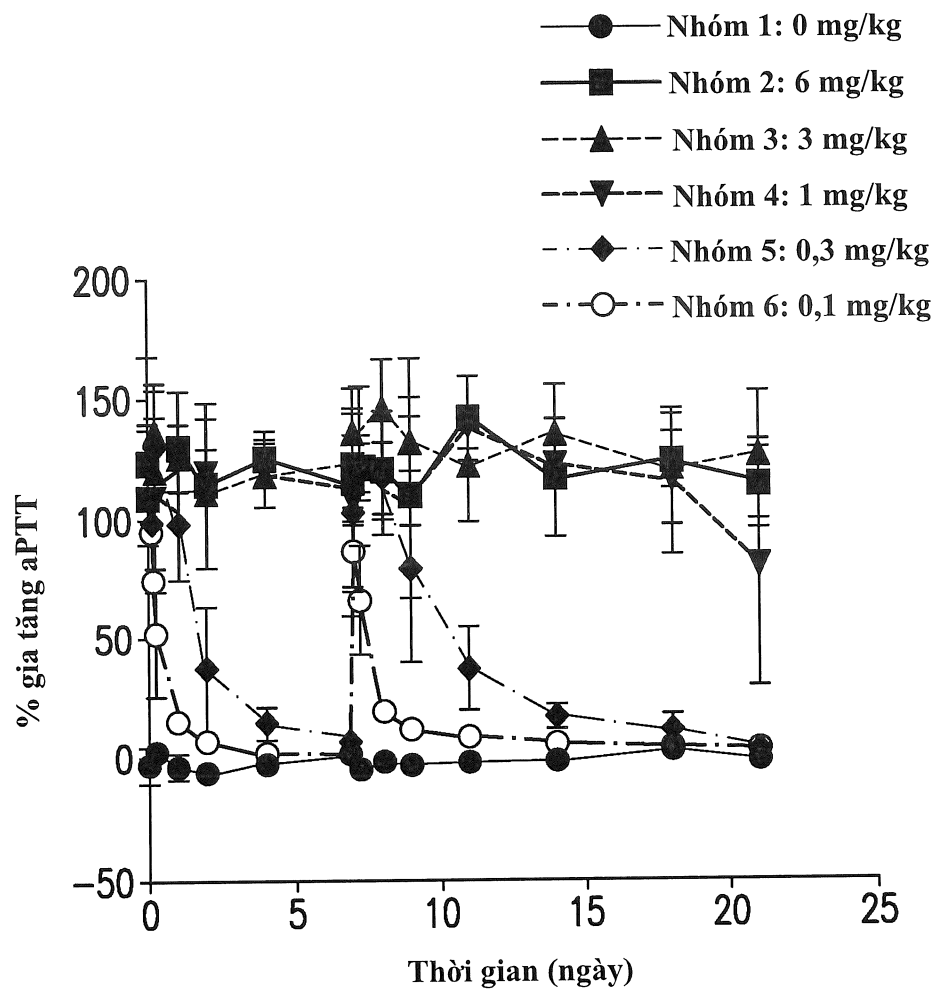


FIG.17A

29/29

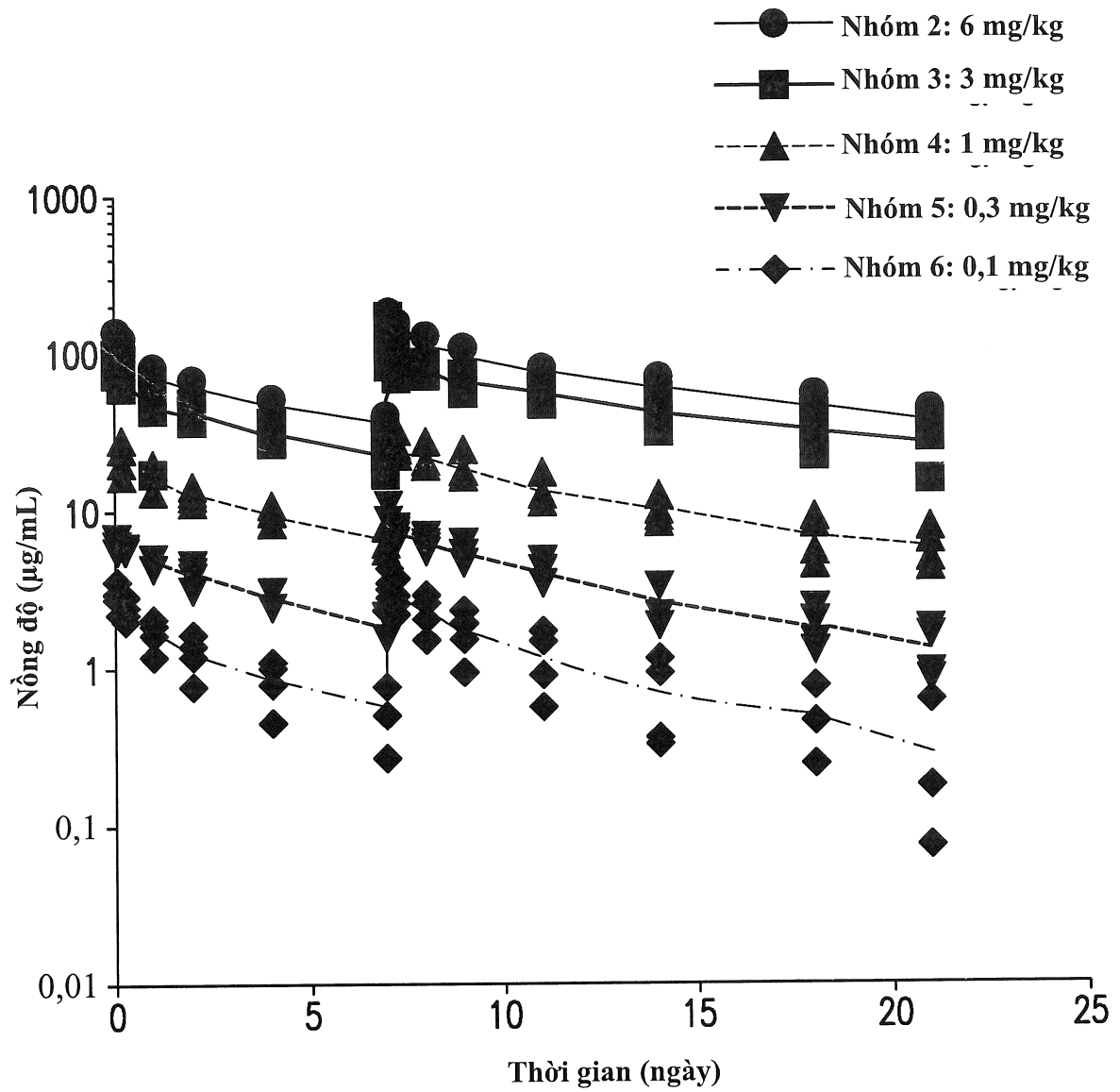


FIG.17B