(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) **1-0037254**

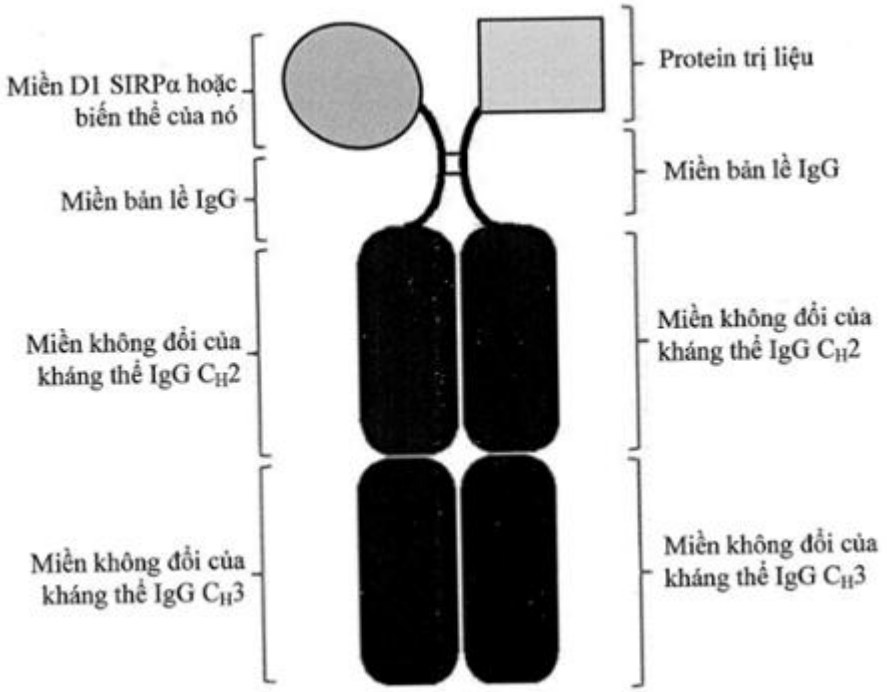
(51)[7] **C07K 14/47**; C07K 14/705; A61K 38/17; A61K 39/395

(13) **B**

(21) 1-2018-00895 (22) 05/08/2016
(86) PCT/US2016/045914 05/08/2016 (87) WO 2017/027422 16/02/2017
(30) 62/202,772 07/08/2015 US; 62/202,775 07/08/2015 US; 62/202,779 07/08/2015 US; 62/265,887 10/12/2015 US; 62/276,796 08/01/2016 US; 62/276,801 08/01/2016 US; 62/346,414 06/06/2016 US
(45) 25/10/2023 427 (43) 25/10/2018 367A
(73) ALX Oncology Inc. (US)
323 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) PONS, Jaume (US); DEMING, Laura (US); GOODMAN, Corey (US); SIM, Bang Janet (MY); KAUDER, Steven Elliot (US); WAN, Hong (US); KUO, Tracy Chia-Chien (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) POLYPEPTIT CHỨA PROTEIN ĐIỀU HÒA TÍN HIỆU ALPHA (SIRP-ALPHA), PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT POLYPEPTIT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA POLYPEPTIT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các polypeptit và cấu trúc protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) hữu ích, ví dụ, để nhắm đích tế bào (ví dụ, tế bào ung thư hoặc tế bào của hệ miễn dịch), để tăng khả năng thực bào tế bào mục tiêu, thải trừ các tế bào miễn dịch như tế bào T điều tiết, tiêu diệt tế bào ung thư, để điều trị bệnh (ví dụ, ung thư) ở đối tượng, hoặc kết hợp bất kỳ các tác dụng này. Cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao hoặc biến thể của nó liên kết với CD47 với ái lực cao hơn so với SIRP-α kiểu dại. Polypeptit hoặc cấu trúc SIRP-α bao gồm SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với monome miền Fc, albumin huyết thanh của người (HSA), peptit liên kết albumin, hoặc polyme polyetylen glycol (PEG). Chế phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm (i) polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP- α) biến thể D1 và (ii) kháng thể.


Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3
Protein trị liệu
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến cấu trúc polypeptit liên kết đặc hiệu với CD47 và sử dụng cấu trúc này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) là một phần thuộc họ các thụ thể bề mặt tế bào đóng vai trò quan trọng trong việc điều tiết hệ miễn dịch. SIRP-α được biểu hiện trên bề mặt của nhiều tế bào khác nhau, bao gồm các tế bào bạch cầu như tế bào đuôi gai, tế bào ưa eosin, bạch cầu trung tính và các đại thực bào. Một trong số các vai trò chính của SIRP-α là điều tiết đáp ứng miễn dịch thông qua các tương tác với CD47 mà được biểu hiện trên bề mặt của nhiều loại tế bào khác nhau. Việc liên kết của miền IgSF của CD47 với miền ngoại bào (ví dụ, miền D1) của SIRP-α biểu hiện trên tế bào miễn dịch (ví dụ, đại thực bào) truyền tín hiệu được điều biến bởi SIRP-α trong tế bào miễn dịch giúp ngăn sự thực bào tế bào biểu hiện CD47. Do đó, CD47 đóng vai trò vận chuyển cái được gọi là tín hiệu "không ăn" đến hệ miễn dịch giúp ngăn chặn tình trạng thực bào các tế bào khỏe mạnh. Nhận thấy rằng mức biểu hiện CD47 cao trên các tế bào khối u là yếu tố chẩn đoán âm tính đối với sự tồn tại của bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) và một vài ung thư khối u rắn. Do tầm quan trọng của tương tác SIRP-α/CD47 trong chức năng miễn dịch thông thường và sự tạo thành khối u, có nhu cầu trong tình trạng kỹ thuật này về các chất phá vỡ tương tác giữa CD47 và SIRP-α. Phần bộc lộ dưới đây sẽ nhắm đến các nhu cầu này và cả các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa: protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66 và gốc 92. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α chứa khoảng từ một đến chín đột biến axit

amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66 và gốc 92. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRX$_4$LIYN QX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNNMDFSIRIGX$_9$ITPADAGTYYCX$_{10}$KFRKGSPD DVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 49), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là A, I, V, hoặc L; X$_3$ là I, F, S, hoặc T; X$_4$ là E, V, hoặc L; X$_5$ là K hoặc R; X$_6$ là E hoặc Q; X$_7$ là H, P, hoặc R; X$_8$ là L, T, S, hoặc G; X$_9$ là A; và X$_{10}$ là V hoặc I; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự axit amin theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRX$_4$LIYN QX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNNMDFSIRIGX$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$ADAGTYYCX$_{13}$KFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 218), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là A, V, L, hoặc I; X$_3$ là I, S, T, hoặc F; X$_4$ là E, L, hoặc V; X$_5$ là K hoặc R; X$_6$ là E hoặc Q; X$_7$ là H, R, hoặc P; X$_8$ là S,G, L, hoặc T; X$_9$ là axit amin bất kỳ; X$_{10}$ là axit amin bất kỳ; X$_{11}$ là axit amin bất kỳ; X$_{12}$ là axit amin bất kỳ; và X$_{13}$ là V hoặc I; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, X$_9$ là A. Theo một số phương án, X$_9$ là N. Theo một số phương án, X$_{10}$ là I. Theo một số phương án, X$_9$ là N và X$_{10}$ là P. Theo một số phương án, X$_9$ là N và X$_{11}$ là axit amin bất kỳ khác S, T, hoặc C. Theo một số phương án, X$_{11}$ là T. Theo một số phương án, X$_{11}$ là axit amin khác T. Theo một số phương án, X$_{12}$ là P. Theo một số phương án, X$_9$ là N và X$_{12}$ là axit amin bất kỳ khác P. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRX$_4$LIYN QX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNNMDFSIRIGX$_9$ITX$_{10}$ADAGTYYCX$_{11}$KFRKGSP DDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 219), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là A, V, L, hoặc I; X$_3$ là I, S, T, hoặc F; X$_4$ là E, L, hoặc V; X$_5$ là K hoặc R; X$_6$ là E hoặc Q; X$_7$ là H, R, hoặc P; X$_8$ là S, G, L, hoặc T; X$_9$ là N; X$_{10}$ là axit amin bất kỳ khác P; và X$_{11}$ là V hoặc I; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-

α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ X$_4$EGX$_5$FPRVTTVSDX$_6$TKRNNMDFSIRIGX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 52), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là A, I, hoặc L; X$_3$ là I, T, S, hoặc F; X$_4$ là K hoặc R; X$_5$ là H, P, hoặc R; X$_6$ là L, T, hoặc G; và X$_7$ là A; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, X$_1$ là V hoặc I, X$_2$ là A hoặc I, X$_3$ là I hoặc F , X$_4$ là K hoặc R, X$_5$ là H hoặc P, X$_6$ là L hoặc T, và X$_7$ là A. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có ít nhất ba phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có ít nhất bốn phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có ít nhất năm phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có ít nhất sáu phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có ít nhất bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, X$_1$ là I. Theo một số phương án, X$_2$ là I. Theo một số phương án, X$_3$ là F. Theo một số phương án, X$_4$ là R. Theo một số phương án, X$_5$ là P. Theo một số phương án, X$_6$ là T. Theo một số phương án, mỗi trong số X$_1$, X$_2$, X$_3$, X$_4$, X$_5$, và X$_6$ không phải axit amin kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự axit amin theo trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 81-85. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX$_1$IQPDKSVSVAAGESAILHCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPARELIYNQ X$_4$EGX$_5$FPRVTTVSEX$_6$TKRENMDFSISISX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 212), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là V, I, hoặc L; X$_3$ là I, T, S, hoặc F; X$_4$ là K hoặc R; X$_5$ là H, P, hoặc R; X$_6$ là S, T, hoặc G; và X$_7$ là A; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 của người có K$_D$ thấp hơn khoảng 5 x 10^{-9} M. Theo một số phương án, polypeptit còn chứa monome miền Fc liên kết với đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của polypeptit, trong đó monome miền Fc là vùng Fc IgG1, IgG2, hoặc IgG4 của người. Theo một số phương án, monome miền Fc chứa ít nhất một đột biến so với

vùng Fc IgG1, IgG2, hoặc IgG4 kiểu dại của người. Theo một số phương án, polypeptit có trình tự axit amin theo trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, hoặc SEQ ID NO: 137. Theo một số phương án, monome miền Fc chứa (a)_một trong số các phần thế axit amin sau đây so với IgG1 kiểu dại của người: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, hoặc K409I; hoặc (b) (i) đột biến N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (ii) đột biến L234A, L235A, và G237A so với vùng Fc IgG1 của người; (iii) đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (iv) đột biến N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (v) đột biến A330S và P331S so với vùng Fc IgG2 của người; (vi) đột biến A330S, P331S, và N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (vii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236 so với vùng Fc IgG4 của người; hoặc (viii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A so với vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án, monome miền Fc chứa (a) một trong số các phần thế axit amin sau đây so với IgG1 kiểu dại của người: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, hoặc K409I; và (b) monome miền Fc còn chứa (i) đột biến N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (ii) đột biến L234A, L235A, và G237A so với vùng Fc IgG1 của người; (iii) đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (iv) đột biến N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (v) đột biến A330S và P331S so với vùng Fc IgG2 của người; (vi) đột biến A330S, P331S, và N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (vii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236 so với vùng Fc IgG4 của người; hoặc (viii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A so với vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án, polypeptit thể hiện sự giảm thực bào trong thử nghiệm thực bào so với polypeptit có vùng Fc IgG kiểu dại của người. Theo một số phương án, monome miền Fc được liên

kết với polypeptit thứ hai chứa monome miền Fc thứ hai để tạo ra đime miền Fc. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ hai được liên kết với polypeptit bổ sung. Theo một số phương án, polypeptit bổ sung chứa miền biến đổi kháng thể. Theo một số phương án, miền biến đổi kháng thể nhắm đích kháng nguyên được biểu hiện trên tế bào. Theo một số phương án, tế bào là tế bào ung thư. Theo một số phương án, miền biến đổi kháng thể nhắm đích protein bề mặt tế bào liên quan đến sự điều tiết tế bào miễn dịch. Theo một số phương án, polypeptit bổ sung gồm protein trị liệu. Theo một số phương án, protein trị liệu là xytokin, intơlơkin, kháng nguyên, steroit, chất chống viêm, hoặc chất điều hòa miễn dịch. Theo một số phương án, polypeptit khác chứa SIRP-α biến thể D1. Theo một số phương án, polypeptit còn chứa albumin huyết thanh của người (HSA) (SEQ ID NO: 12). Theo một số phương án, HSA chứa phần thế axit amin C34S hoặc K573P so với SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, polypeptit có trình tự axit amin theo trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 152-159. Theo một số phương án, polypeptit còn chứa peptit liên kết albumin. Theo một số phương án, peptit liên kết albumin chứa trình tự axit amin DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 160). Theo một số phương án, polypeptit còn chứa polyme polyetylen glycol (PEG). Theo một số phương án, polyme PEG liên kết với phần thế xystein trong polypeptit.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa: protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, $EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}X_{24}ITX_{25}ADAGTYYCX_{26}KX_{27}RKGSPDX_{28}X_{29}EX_{30}KSGAGTELSVRX_{31}KPS$ (SEQ ID NO: 47), trong đó X_1 là E, hoặc G; X_2 là L, I, hoặc V; X_3 là V, L, hoặc I; X_4 là S, hoặc F; X_5 là L, hoặc S; X_6 là S, hoặc T; X_7 là A, hoặc V; X_8 là I, hoặc T; X_9 là H, R, hoặc L; X_{10} là A, V, I, hoặc L; X_{11} là I, T, S, hoặc F; X_{12} là A, hoặc G; X_{13} là E, V, hoặc L; X_{14} là K, hoặc R; X_{15} là E, hoặc Q; X_{16} là H, P, hoặc R; X_{17} là D, hoặc E; X_{18} là S, L, T, hoặc G; X_{19} là K, hoặc R; X_{20} là E, hoặc N; X_{21} là S, hoặc P; X_{22} là S, hoặc R; X_{23} là S, hoặc G; X_{24} là axit amin bất kỳ; X_{25} là axit amin bất kỳ; X_{26} là V, hoặc I; X_{27} là F, L, hoặc V; X_{28} là D hoặc không có mặt; X_{29} là T, hoặc V; X_{30} là F, hoặc V; và X_{31} là A, hoặc G; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1 đến 10; và biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập là (i)

vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến N297A; (ii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A và G237A; (iii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A; (iv) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến N297A; (v) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S và P331S; (vi) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; (vii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A và delG236; hoặc (viii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, một trong số các monome miền Fc trong đime miền Fc chứa vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A. Theo một số phương án, polypeptit chứa trình tự axit amin theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 98-104, 107-113, 116-122, hoặc 135-137. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, biến thể Fc IgG1 hoặc IgG2 thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c và CD64 bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG1 hoặc IgG2 của người. Theo một số phương án, biến thể Fc IgG4 thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a và CD32b bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án, biến thể Fc IgG1 hoặc IgG2 thể hiện liên kết với C1q bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của thể dung hợp Fc IgG1 hoặc IgG2 của người. Theo một số phương án, biến thể Fc liên kết với thụ thể Fcγ với K_D lớn hơn khoảng 5×10^{-6} M.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc là vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc là vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ của CD16a, CD32a, CD32b, CD32c và CD64 bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc

IgG của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với C1q bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của thể dung hợp Fc IgG của người. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc là vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với kiểu dại vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a và CD32b bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG4 của người của nó. Theo một số phương án, biến thể Fc liên kết với thụ thể Fcγ với K_D lớn hơn khoảng 5×10^{-6} M. Theo một số phương án, polypeptit còn bao gồm polypeptit liên kết CD47. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở loài loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở người. Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 là polypeptit protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α chứa SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYN QX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKRNNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 51), trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là A hoặc I; X_3 là I hoặc F; X_4 là E hoặc V; X_5 là K hoặc R; X_6 là H hoặc P; X_7 là L hoặc T; X_8 là axit amin bất kỳ khác N; và X_9 là V hoặc I. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α chứa SIRP-α biến thể D1 trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là A hoặc I; X_3 là I hoặc F; X_4 là E; X_5 là K hoặc R; X_6 là H hoặc P; X_7 là L hoặc T; X_8 không phải là N; và X_9 là V.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa: protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 là miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 của người với ái lực cao hơn ít nhất 10 lần so với ái lực của miền D1 có trong tự nhiên; và monome miền Fc, trong đó monome miền Fc được liên kết với polypeptit thứ hai chứa monome miền Fc thứ hai để tạo ra miền Fc, trong đó miền Fc có chức năng đáp ứng bị loại bỏ hoặc bị giảm. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên chứa đột biến axit amin ở gốc 80.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết CD47 từ loài thứ nhất với K_D thấp hơn 250nM; và trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ loài thứ hai với K_D thấp hơn 250nM; và K_D đối với CD47 từ loài thứ nhất và K_D đối với CD47 từ loài thứ hai hơn kém nhau 100 lần; trong đó loài thứ nhất và loài thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: người, loài gặm nhấm, và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ ít nhất 3 loài khác nhau. Theo một số phương án, động vật linh trưởng không phải người là khỉ cynomolgus.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất polypeptit chứa: (a) miền D1 protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) liên kết với CD47 của người với K_D thấp hơn 250nM; và (b) monome miền Fc liên kết với đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của miền D1 SIRP-α, trong đó polypeptit không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, polypeptit là biến thể không có trong tự nhiên của SIRP-α của người. Theo một số phương án, việc sử dụng polypeptit *in vivo* dẫn đến sự giảm hemoglobin xuống thấp hơn 50% trong tuần đầu tiên sau khi sử dụng. Theo một số phương án, việc sử dụng polypeptit ở người dẫn đến sự giảm hemoglobin xuống thấp hơn 50% trong tuần đầu tiên sau khi sử dụng. Theo một số phương án, polypeptit còn chứa ít nhất một biến thể Fc, trong đó biến thể Fc được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc là vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc là vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc là vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, polypeptit gồm protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin khác so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc

53, gốc 54, gốc 56, gốc 66 và gốc 92. Theo một số phương án, polypeptit gồm protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin,

$EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}X_{24}ITX_{25}ADAGTYYCX_{26}KX_{27}RKGSPDX_{28}X_{29}EX_{30}KSGAGTELSVRX_{31}KPS$ (SEQ ID NO: 47), trong đó X_1 là E, hoặc G; X_2 là L, I, hoặc V; X_3 là V, L, hoặc I; X_4 là S, hoặc F; X_5 là L, hoặc S; X_6 là S, hoặc T; X_7 là A, hoặc V; X_8 là I, hoặc T; X_9 là H, R, hoặc L; X_{10} là A, V, I, hoặc L; X_{11} là I, T, S, hoặc F; X_{12} là A, hoặc G; X_{13} là E, V, hoặc L; X_{14} là K, hoặc R; X_{15} là E, hoặc Q; X_{16} là H, P, hoặc R; X_{17} là D, hoặc E; X_{18} là S, L, T, hoặc G; X_{19} là K, hoặc R; X_{20} là E, hoặc N; X_{21} là S, hoặc P; X_{22} là S, hoặc R; X_{23} là S, hoặc G; X_{24} là axit amin bất kỳ; X_{25} là axit amin bất kỳ; X_{26} là V, hoặc I; X_{27} là F, L, hoặc V; X_{28} là D hoặc không có mặt; X_{29} là T, hoặc V; X_{30} là F, hoặc V; và X_{31} là A, hoặc G; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1 đến 10; và biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập là (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến N297A; (ii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A và G237A; (iii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A; (iv) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến N297A; (v) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S và P331S; (vi) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; (vii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A và delG236; hoặc (viii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A. Theo một số phương án, polypeptit gồm protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 là miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 của người với ái lực lớn hơn ít nhất 10 lần ái lực của miền D1 có trong tự nhiên; và monome miền Fc, trong đó monome miền Fc liên kết với polypeptit thứ hai chứa

monome miền Fc thứ hai để tạo ra miền Fc, trong đó miền Fc có chức năng đáp ứng bị loại bỏ hoặc bị giảm. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên chứa đột biến axit amin ở gốc 80. Theo một số phương án, polypeptit gồm protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ loài thứ nhất với K_D thấp hơn 250nM; và trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ loài thứ hai với K_D thấp hơn 250nM; và K_D đối với CD47 từ loài thứ nhất và K_D đối với CD47 từ loài thứ hai hơn kém nhau 100 lần; trong đó loài thứ nhất và loài thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: người, loài gặm nhấm, và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, polypeptit gồm (a) miền D1 của protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) liên kết với CD47 của người với K_D thấp hơn 250nM; và (b) monome miền Fc liên kết với đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của miền D1 SIRP-α, trong đó polypeptit không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư, bệnh tự miễn, hoặc bệnh viêm nhiễm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư, và bệnh ung thư được chọn từ ung thư khối u rắn, ung thư máu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, đa u tủy, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, ung thư phổi, ung thư phế quản, ung thư gan, ung thư buồng trứng, ung thư ruột và trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, ung thư u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư tuyến giáp, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hầu, ung thư thực quản, u melamin, ung thư da không u melamin, caxinom tế bào Merkel, ung thư do virut gây ra, u nguyên bào thần kinh, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư bể thận, bệnh bạch cầu, u lympho, sacôm, u thần kinh đệm, khối u não, và caxinom. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm nhiễm, và bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm nhiễm này được chọn từ bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp đốt sống, luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn được điều biến bởi kháng thể, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, sự nhiễm trùng, tiểu đường, bệnh vảy nến, vữa xơ động mạch, hội chứng Sjogren, xơ cứng hệ thống tiến triển, bệnh cứng bì, hội chứng vành cấp, tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ, bệnh Crohn, bệnh lạc màng trong tử cung, viêm thận tiểu cầu, bệnh nhược cơ, xơ phổi tự phát, hen suyễn, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính

(ARDS), viêm mạch, và bệnh viêm cơ tự miễn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137 hoặc 152-159. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc sử dụng ít nhất một chất bổ sung. Theo một số phương án, ít nhất một chất bổ sung là kháng thể, kháng nguyên đi kèm khối u, hoặc phi kháng thể trị liệu. Theo một số phương án, ít nhất hai chất bổ sung được sử dụng. Theo một số phương án, ít nhất hai chất bổ sung bao gồm hai kháng thể. Theo một số phương án, ít nhất hai chất bổ sung bao gồm kháng thể và kháng nguyên đi kèm khối u. Theo một số phương án, ít nhất một chất bổ sung là kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG1 của người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG2 của người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG4 của người. Theo một số phương án, kháng thể được chọn từ kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CS1, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CD274, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng CD137, kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng FZD7, kháng thể kháng CD27, kháng thể kháng CCR4, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng CSF1R, kháng thể kháng CSF, kháng thể kháng CD30, kháng thể kháng BAFF, kháng thể kháng VEGF, hoặc kháng thể kháng VEGFR2. Theo một số phương án, kháng thể được chọn từ kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CS1, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng RANKL, hoặc kháng thể kháng PD-L1. Theo một số phương án, ít nhất một chất bổ sung là ít nhất một kháng thể và kháng thể được chọn từ cetuximab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI0680, MED16469, atezolizumab, avelumab, durvalumab, MEDI6383, RG7888, ipilimumab, tremelimumab, urelumab, PF-05082566, enoblituzumab, vantictumab, varlilumab, mogamalizumab, SAR650984, daratumumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab, elotuzumab, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, RG7155, FPA008, panitumumab, brentuximab vedotin, MSB0010718C, belimumab, bevacizumab, denosumab, panitumumab, ramucirumab, necitumumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, MEDI0680, pidilizumab, hoặc BMS-93659. Theo một số phương án, kháng thể là trastuzumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo

trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là rituximab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là cetuximab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là daratumumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là belimumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là bevacizumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là denosumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là pantimumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là ramucirumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là necitumumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là nivolumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là pembrolizumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là avelumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là atezolizumab. Theo một số phương án, SIRP-α

biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là durvalumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là MEDI0680. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là pidilizumab. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, kháng thể là BMS-93659. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159. Theo một số phương án, ít nhất một chất bổ sung là kháng nguyên đi kèm khối u và kháng nguyên đi kèm khối u gây đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, ít nhất một chất bổ sung là kháng thể và kháng thể này nhắm đích phức HLA/peptit hoặc MHC/peptit. Theo một số phương án, kháng thể nhắm đích phức HLA/peptit hoặc MHC/peptit chứa NY-ESO-1/LAGE1, SSX-2, họ MAGE (MAGE-A3), gp100/pmel17, Melan-A/MART-1, gp75/TRP1, tyrosinaza, TRP2, CEA, PSA, TAG-72, thụ thể laminin chưa trưởng thành, MOK/RAGE-1, WT-1, Her2/neu, EphA3, SAP-1, BING-4, Ep-CAM, MUC1, PRAME, survivin, Mesothelin, BRCA1/2 (mutated), CDK4, CML66, MART-2, p53 (được gây đột biến), Ras (được gây đột biến), β-catenin (được gây đột biến), TGF-βRII (được gây đột biến), HPV E6, hoặc E7. Theo một số phương án, kháng thể là ESK1, RL1B, Pr20, hoặc 3.2G1.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu mới của sáng chế được nêu ra cụ thể trong các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Việc hiểu rõ hơn các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế sẽ đạt được bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết đưa ra các phương án minh họa dưới đây, trong đó các nguyên tắc của sáng chế được sử dụng, và các hình vẽ kèm theo của nó là:

FIG.1 là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất, tạo ra miền Fc với monome miền Fc thứ hai;

FIG.2 là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất và miền biến đổi của kháng thể liên kết với monome miền Fc thứ hai, trong đó monome miền Fc thứ nhất và monome miền Fc thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc;

FIG.3 là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất và protein trị liệu liên kết với monome miền Fc thứ hai, trong đó monome miền Fc thứ nhất và monome miền Fc thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc;

FIG.4A là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất có đột biến núm, tạo ra miền Fc với monome miền Fc thứ hai có đột biến lỗ; FIG.4B là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm SIRP-α miền D1 hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất có đột biến lỗ, tạo ra miền Fc với monome miền Fc thứ hai có đột biến núm;

FIG.5A là hình minh họa cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc; FIG.5B là hình minh họa cấu trúc SIRP-α là đime đồng nhất có cấu trúc được minh họa trên FIG.5A;

FIG.6 thể hiện số liệu liên kết SPR đối với các cấu trúc SIRP-α một chức năng và hai chức năng bao gồm miền D1 SIRP-α;

FIG.7 minh họa sự thực bào tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ thay đổi của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.8 minh họa sự thực bào tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ thay đổi của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.9 minh họa sự thực bào tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ thay đổi của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.10 minh họa độ ổn định chu kỳ bán rã của polypeptit SIRP-α qua một khoảng thời gian xác định;

FIG.11 minh họa số liệu thử nghiệm ngưng kết hồng cầu đối với cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.12 minh họa đường cong sống sót của mẫu khối u đồng gen của chuột nhắt được điều trị bằng cấu trúc polypeptit SIRP-α và kháng mPD-L1;

FIG.13 minh họa phân tích thể tích khối u của mẫu khối u đồng gen của chuột nhắt được điều trị bằng cấu trúc polypeptit SIRP-α kết hợp với kháng mPD-L1;

FIG.14 minh họa liên kết của nhiều nồng độ khác nhau của C1q bổ sung với các thể dung hợp SIRP-α – Fc;

FIG.15 minh họa sự thực bào tế bào MM1R bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ khác nhau của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.16 minh họa sự thực bào tế bào MM1R bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ khác nhau của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.17 minh họa sự thực bào tế bào N87 bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người khi có mặt các nồng độ khác nhau của cấu trúc polypeptit SIRP-α;

FIG.18 minh họa phép phân tích phân tử lượng của SIRP-α biến thể D1 có đột biến P83V;

FIG.19A thể hiện sự tăng trưởng khối u của các tế bào u lympho GFP-Luc-Raji của người trong mẫu chuột NOD scid gamma (NSG) bị ung thư được điều trị bằng nhiều cấu trúc SIRP-α khác nhau có hoặc không có rituximab; FIG.19B thể hiện đồ thị tán xạ của thể tích khối u của các khối u được mô tả trên FIG.19A; FIG.19C thể hiện giá trị hemoglobin của các con chuột được điều trị như mô tả trên FIG.19A; và

FIG.20 thể hiện số lượng tế bào hồng cầu được lấy từ chuột được điều trị bằng cấu trúc Fc IgG1 kiểu dại của SIRP-α hoặc cấu trúc biến thể Fc IgG1 của SIRP-α.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" nghĩa là nằm trong khoảng sai số chấp nhận được của giá trị cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, mà sẽ phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc cách xác định giá trị này, nghĩa là, các giới hạn của hệ thống đo. Ví dụ, "khoảng" có thể mang nghĩa nằm trong

độ lệch chuẩn bằng 1 hoặc lớn hơn 1, với mỗi lần thực hành trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo cách khác, "khoảng" có thể là khoảng lên đến 20%, lên đến 10%, lên đến 5%, hoặc lên đến 1% giá trị xác định. Theo cách khác, đặc biệt là với hệ thống hoặc quá trình sinh học, thuật ngữ này có thể mang nghĩa nằm trong bậc độ lớn, tốt hơn là bằng 5 lần giá trị, và tốt hơn nữa là bằng 2 lần giá trị. Khi các giá trị cụ thể được mô tả trong đơn và yêu cầu bảo hộ, trừ khi được nêu khác, thuật ngữ "khoảng" nghĩa là nằm trong khoảng sai số chấp nhận được của giá trị cụ thể cần được giả định.

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả là chỉ cho mục đích mô tả các trường hợp cụ thể và không được dự định là làm giới hạn. Như được sử dụng trong bản mô tả, dạng số ít không xác định được dự định bao gồm cả dạng số nhiều, trừ khi được quy định theo cách khác một cách rõ ràng. Ngoài ra, trong phạm vi các thuật ngữ "bao gồm", "gồm", "có", "cùng với", hoặc các biến thể của chúng được sử dụng trong phần mô tả chi tiết hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ này được dự định là bao gồm theo cách tương tự với thuật ngữ "chứa".

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "kháng thể" chỉ kháng thể nguyên vẹn; mảnh kháng thể, với điều kiện chúng có hoạt tính sinh học mong muốn (ví dụ liên kết epitop); kháng thể đơn dòng; kháng thể đa dòng; kháng thể đơn đặc hiệu; kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép); và protein giống kháng thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "miền biến đổi của kháng thể" chỉ các phần của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin của vùng xác định tính bổ trợ (CDR, ví dụ, CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2, và CDR H3) và vùng khung (FR).

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "phần liên kết" chỉ liên kết giữa hai thành phần, ví dụ, miền protein. Theo một số phương án, phần liên kết có thể là liên kết cộng hóa trị hoặc vùng đệm. Thuật ngữ "vùng đệm" chỉ gốc (ví dụ, polyme polyetylen glycol (PEG)) hoặc trình tự axit amin (ví dụ, 1-200 trình tự axit amin) xuất hiện giữa hai polypeptit hoặc miền polypeptit để tạo ra khoảng không hoặc độ linh động (hoặc cả khoảng không và độ linh động) giữa hai polypeptit hoặc miền polypeptit. Theo một số phương án, vùng đệm axit amin là một phần của trình tự khởi đầu của polypeptit (ví dụ, liên kết với polypeptit hoặc miền polypeptit được tạo đệm qua khung polypeptit).

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "lượng cho hiệu quả điều trị bệnh" chỉ lượng polypeptit hoặc dược phẩm chứa polypeptit được nêu trong bản mô tả, ví dụ, polypeptit có miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó, mà đủ và có hiệu quả để đạt được tác dụng điều trị bệnh mong muốn trong việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh, như bệnh ung thư, ví dụ, khối u rắn hoặc ung thư huyết. Theo một số phương án, lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của polypeptit sẽ tránh được các tác dụng phụ bất lợi.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "dược phẩm" chỉ thuốc hoặc dược phẩm bao gồm thành phần hoạt tính cũng như tá dược hoặc chất pha loãng (hoặc cả tá dược và chất pha loãng) và làm cho thành phần hoạt tính có thể sử dụng bằng phương pháp sử dụng thích hợp. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm các thành phần dược dụng tương thích với polypeptit. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng viên nén hoặc viên nang để sử dụng qua đường miệng hoặc ở dạng nước để sử dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới da, ví dụ bằng cách tiêm.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "đối tượng", "cá thể" và "bệnh nhân" được sử dụng thay thế cho nhau, chỉ động vật có xương sống, ví dụ, động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột, khỉ, người, động vật trang trại, động vật thể thao và động vật nuôi trong nhà. Mô, tế bào, và đời con của chúng của thực thể sinh học thu được *in vivo* hoặc được nuôi cấy *in vitro* cũng được bao gồm. Không thuật ngữ nào trong số này đòi hỏi sự giám sát của chuyên gia y tế.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "ái lực" hoặc "ái lực liên kết" chỉ độ bền của tương tác liên kết giữa hai phân tử. Nhìn chung, ái lực liên kết chỉ độ bền của tổng các tương tác không cộng hóa trị giữa phân tử và đối tác liên kết của nó, như SIRP-α biến thể D1 và CD47 ái lực cao. Trừ khi được quy định khác, ái lực liên kết chỉ ái lực liên kết nội tại, thể hiện tương tác 1:1 giữa các thành phần cặp liên kết. Ái lực liên kết giữa hai phân tử thường được mô tả bằng hằng số phân ly (K_D) hoặc hằng số kết hợp (K_A). Hai phân tử có ái lực liên kết thấp đối với nhau thường liên kết chậm, có xu hướng dễ phân ly, và có K_D cao. Hai phân tử có ái lực cao đối với nhau thường liên kết dễ dàng, có xu hướng giữ được liên kết lâu hơn, và có K_D thấp. Theo một số phương án, K_D của hai phân tử tương tác được xác định bằng cách sử dụng các pương pháp và kỹ thuật đã biết, ví dụ, phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). K_D có thể được tính theo tỷ số k_{off}/k_{on}.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "K_D thấp hơn" chỉ giá trị K_D nhỏ hơn về mặt số và ái lực liên kết tăng so với giá trị K_D đã nêu. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "K_D cao hơn" chỉ giá trị K_D cao hơn và ái lực liên kết giảm so với giá trị K_D đã nêu.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "bệnh thiếu máu cấp" chỉ việc giảm khối lượng tế bào máu hoặc hemoglobin 30% trong năm ngày đầu sau khi sử dụng hợp chất hoặc sau khi điều trị.

I. Miền D1 protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) và biến thể của nó

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A.

Protein điều hòa tín hiệu α ("SIRP-α" hoặc "SIRP-alpha") là glycoprotein xuyên màng thuộc siêu họ Ig được biểu hiện nhiều trên màng tế bào tủy. SIRP-α tương tác với CD47, protein được biểu hiện rộng rãi trên nhiều loại tế bào trong cơ thể. Tương tác của SIRP-α với CD47 ngăn sự nhấn chìm các tế bào "tự thân", có thể theo cách khác được nhận diện bởi hệ miễn dịch. Đã quan sát thấy rằng sự biểu hiện CD47 mức độ cao trên tế bào khối u có thể có tác dụng, trong bệnh bạch cầu dạng tủy cấp và một vài bệnh ung thư khối u rắn, làm yếu tố chẩn đoán âm tính đối với khả năng sống sót.

SIRP-α tự nhiên chứa 3 miền ngoại bào giống globulin miễn dịch (Ig) có độ đồng nhất cao—D1, D2 và D3. Miền D1 SIRP-α ("miền D1") chỉ miền ngoại bào xa màng của SIRP-α và điều biến sự liên kết của SIRP-α với CD47. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "polypeptit SIRP-α" chỉ polypeptit SIRP-α bất kỳ hoặc mảnh của nó có khả năng liên kết với CD47. Có ít nhất mười biến thể của SIRP-α kiểu dại của người.

Bảng 1 thể hiện trình tự axit amin của miền D1 của mười biến thể của miền D1 SIRP-α kiểu dại của người có trong tự nhiên (SEQ ID NO: 1-10). Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α chứa miền D1 SIRP-α. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α chứa miền D1 kiểu dại, như các trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α bao gồm miền D2 hoặc D3 (hoặc cả miền D2 và D3) (bảng 3) của SIRP-α kiểu dại của người.

Bảng 1. Trình tự của miền D1 SIRP-α kiểu dại

SEQ ID NO:	**Mô tả**	**Trình tự axit amin**
1	Biến thể miền D1 kiểu dại 1	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELI YNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKG SPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
2	Biến thể miền D1 kiểu dại 2	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIY NQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSP DTEFKSGAGTELSVRAKPS
3	Biến thể miền D1 kiểu dại 3	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILLCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIY NQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSP DTEFKSGAGTELSVRAKPS
4	Biến thể miền D1 kiểu dại 4	EEGLQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIY NQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGS PDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
5	Biến thể miền D1 kiểu dại 5	EEELQVIQPDKFVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELI YNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKG SPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
6	Biến thể miền D1 kiểu dại 6	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELI YNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFPIRIGNITPADAGTYYCVKFRKG SPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
7	Biến thể miền D1 kiểu dại 7	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIY NQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSP DTEFKSGAGTELSVRGKPS
8	Biến thể miền D1 kiểu dại 8	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPARELI YNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGS PDTEFKSGAGTELSVRAKPS

9	Biến thể miền D1 kiểu dại 9	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELI YNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISNITPADAGTYYCVKFRKG SPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS
10	Biến thể miền D1 kiểu dại 10	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIY NQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSP DTEFKSGAGTELSVRAKPS
11	Miền pan-D1 kiểu dại	EEX_1LQVIQPDKX_2VX_3VAAGEX_4AX_5LX_6CTX_7TSLIPVGPIQWFRGAGPX $_8$RELIYNQKEGHFPRVTTVSX_9X_{10}TKRX_{11}NMDFX_{12}IX_{13}IX_{14}NITPADAGT YYCVKFRKGS$X_{15}X_{16}$DX_{17}EFKSGAGTELSVRX_{18}KPS
	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 11	X_1 là E hoặc G; X_2 là S hoặc F; X_3 là L hoặc S; X_4 là T hoặc S; X_5 là T hoặc I; X_6 là R, H, hoặc L; X_7 là A hoặc V; X_8 là G hoặc A; X_9 là D hoặc E; X_{10} là L hoặc S; X_{11} là N hoặc E hoặc D; X_{12} là S hoặc P; X_{13} là R hoặc S; X_{14} là G hoặc S; X_{15} là P hoặc không có mặt; X_{16} là D hoặc P; X_{17} là V hoặc T; và X_{18} là A hoặc G

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "SIRP-α biến thể D1 ái lực cao", "biến thể SIRP-α ái lực cao" hoặc "SIRP-α biến thể D1" chỉ polypeptit chứa miền D1 SIRP-α hoặc phần liên kết CD47 của polypeptit SIRP-α có ái lực với CD47 cao hơn so với SIRP-α kiểu dại. SIRP-α biến thể D1 ái lực cao chứa ít nhất một phần thế, phần xóa, hoặc phần cài xen axit amin (hoặc tổ hợp của chúng) so với SIRP-α kiểu dại.

Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao theo sáng chế chứa miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao chứa một hoặc nhiều phần thế, phần cài xen, phần bổ sung, hoặc phần xóa axit amin so với miền D1 kiểu dại được thể hiện trong SEQ ID NO: 1-10. Bảng 2 liệt kê phần thế axit amin mẫu trong mỗi biến thể miền D1 SIRP-α (SEQ ID NO: 13-22). Theo một số phương án, polypeptit miền D1 SIRP-α hoặc SIRP-α biến thể D1 ái lực cao chứa mảnh của miền D1. Theo một số phương án, mảnh polypeptit SIRP-α hoặc mảnh biến thể SIRP-α ái lực cao chứa trình tự axit amin có chiều dài ít hơn 10 axit amin, chiều dài khoảng 10 axit amin, chiều dài khoảng 20 axit amin, chiều dài khoảng 30 axit amin, chiều dài khoảng 40 axit amin, chiều dài khoảng 50 axit amin, chiều dài khoảng 60 axit amin, chiều dài khoảng 70 axit amin, chiều dài khoảng 80 axit amin, chiều dài khoảng 90 axit amin, chiều dài khoảng 100 axit amin, hoặc chiều dài nhiều hơn khoảng 100 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh miền D1 SIRP-α vẫn còn khả năng liên kết với CD47.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa SIRP-α biến thể D1 ái lực cao liên kết với CD47 với ái lực liên kết cao hơn so với miền D1 SIRP-α kiểu dại của người. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao liên kết với CD47 của người với ái lực bằng ít nhất 1 lần (ví dụ, ít nhất 1,5 lần, 2 lần, 2,5 lần, 3 lần, 3,5 lần, 4 lần, 5 lần hoặc lớn hơn 5 lần) so với ái lực của miền D1 có trong tự nhiên. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao liên kết với CD47 của người với ái lực bằng ít nhất 1 lần (ví dụ, ít nhất 10 lần, 100 lần, 1000 lần hoặc lớn hơn 1000 lần) so với ái lực của miền D1 có trong tự nhiên.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "ái lực được tối ưu hóa" hoặc "ái lực liên kết được tối ưu hóa" chỉ độ lớn được tối ưu hóa của tương tác liên kết giữa polypeptit theo sáng chế, bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao, với CD47. Ví dụ, theo một số phương án, polypeptit liên kết chủ yếu hoặc với ái lực cao hơn với CD47 trên tế bào ung thư và gần như không liên kết hoặc liên kết với CD47 với ái lực thấp trên tế bào không ung thư. Theo một số phương án, ái lực liên kết giữa polypeptit và CD47 được tối ưu hóa sao cho sự tương tác không gây ra độc tố liên quan về mặt lâm sàng hoặc giảm độc tính so với biến thể liên kết với ái lực tối đa. Theo một số phương án, để đạt được ái lực liên kết tối ưu hóa giữa polypeptit theo sáng chế và CD47, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được phát triển để có ái lực liên kết với CD47 thấp hơn so với giá trị tối đa có thể đạt được. Theo một số phương án, biến thể SIRP-α ái lực cao theo sáng chế phản ứng chéo với CD47 của loài gặm nhấm, động vật linh trưởng không phải người (NHP), và người.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "tính sinh miễn dịch" chỉ tính chất của protein (ví dụ, protein trị liệu) gây đáp ứng miễn dịch trong vật chủ như thể nó là kháng nguyên ngoại lai. Tính sinh miễn dịch của protein ccó thể được phân tích in vitro theo nhiều cách khác nhau, như qua thử nghiệm tăng sinh tế bào T *in vitro*.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "tính sinh miễn dịch nhỏ nhất" chỉ tính sinh miễn dịch của protein (ví dụ, protein trị liệu) được cải biến, ví dụ, thông qua việc thế axit amin, để thấp hơn (ví dụ, thấp hơn ít nhất 10%, 25%, 50%, hoặc 100%) so với tính sinh miễn dịch trước khi đưa vào phần thế axit amin (ví dụ, protein chưa cải biến). Theo một số phương án, protein (ví dụ, protein trị liệu) được cải biến để có tính sinh miễn dịch nhỏ nhất và không gây ra hoặc gây ra rất ít đáp ứng miễn dịch vật chủ ngay cả khi nó là kháng nguyên ngoại lai.

Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao có tính sinh miễn dịch thấp nhất. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng có cùng trình tự axit amin như trình tự axit amin của polypeptit SIRP-α trong mẫu sinh học của đối tượng, ngoại trừ các thay đổi axit amin làm tăng ái lực của SIRP-α biến thể D1. Theo một số phương án, biến thể polypeptit theo sáng chế làm giảm nguy cơ gặp phải các tác dụng phụ so với kháng thể kháng CD47 hoặc SIRP-α kiểu dại. Theo một số phương án, biến thể polypeptit theo sáng chế làm giảm nguy cơ mắc bệnh thiếu máu so với kháng thể kháng CD47 hoặc SIRP-α kiểu dại. Theo một số phương án, biến thể polypeptit theo sáng chế không gây ra bệnh thiếu máu cấp trong các nghiên cứu ở loài gặm nhấm hoặc động vật linh trưởng không phải người (NHP).

Bảng 2 liệt kê các phần thế axit amin cụ thể trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao so với mỗi trình tự miền D1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc nhiều hơn) các phần thế được liệt kê trong bảng 2. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là mười bốn phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là mười phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là bảy phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao theo sáng chế có độ đồng nhất trình tự axit amin ít nhất 90% (ví dụ, ít nhất 92%, 95%, 97% hoặc lớn hơn 97%) với trình tự của miền D1 kiểu dại.

Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao là SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm bao gồm phần chứa hai hoặc nhiều miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó (ví dụ, phần chứa một miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó và phần chứa một miền D1 kiểu dại khác hoặc biến thể của nó). Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm bao gồm ít nhất hai phần (ví dụ, ba, bốn, năm hoặc nhiều phần hơn) gồm miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó, trong đó mỗi trong số các phần này là từ miền D1 kiểu dại khác nhau. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm còn bao gồm một hoặc nhiều phần thế axit amin được liệt kê trong bảng 2.

Bảng 2. Phần thế axit amin trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao

SEQ ID NO:	Mô tả	Trình tự axit amin
13	miền D1 v1	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RN NMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$K SGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 13	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
14	miền D1 v2	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$REN MDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDTEX$_{14}$KSGA GTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 14	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
15	miền D1 v3	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILLCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$REN MDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDTEX$_{14}$KSGA GTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 15	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
16	miền D1 v4	EEGX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RN NMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$K SGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 16	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
17	miền D1 v5	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKFVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RN NMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$K SGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 17	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V

18	miền D1 v6	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RN NMDFPIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$K SGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 18	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
19	miền D1 v7	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$REN MDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDTEX$_{14}$KSGA GTELSVRGKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 19	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
20	miền D1 v8	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$REN MDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDTEX$_{14}$KSGA GTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 20	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
21	miền D1 v9	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RN NMDFSIRISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDDVEX$_{14}$KS GAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 21	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
22	miền D1 v10	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQ WFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$REN MDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSPDTEX$_{14}$KSGA GTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 22	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=V, I; X$_{13}$=F, L, V; X$_{14}$=F, V
23	miền Pan D1	EEX$_1$X$_2$QX$_3$IQPDKX$_4$VX$_5$VAAGEX$_6$X$_7$X$_8$LX$_9$CTX$_{10}$TSLX$_{11}$ PVGPIQWFRGAGPX$_{12}$RX$_{13}$LIYNQX$_{14}$X$_{15}$GX$_{16}$FPRVTTVS X$_{17}$X$_{18}$TX$_{19}$RX$_{20}$NMDFX$_{21}$IX$_{22}$IX$_{23}$NITPADAGTYYCX$_{24}$KX$_{25}$RKGSPDX$_{26}$X$_{27}$EX$_{28}$KSGAGTELSVRX$_{29}$KPS

-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 23	X_1=E, G; X_2=L, I, V; X_3=V, L, I; X_4=S, F; X_5=L, S; X_6=S, T; X_7=A, V; X_8=I, T; X_9=H, R; X_{10}=A, V, I, L; X_{11}=I, T, S, F; X_{12}=A, G; X_{13}=E, V, L; X_{14}=K, R; X_{15}=E, Q; X_{16}=H, P, R; X_{17}=D, E; X_{18}=S, L, T, G; X_{19}=K, R; X_{20}=E, D; X_{21}=S, P; X_{22}=S, R; X_{23}=S, G; X_{24}=V, I; X_{25}=F, L, V; X_{26}=D hoặc không có mặt; X_{27}=T, V; X_{28}=F, V; và X_{29}=A, G

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKG SPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 13), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEGX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKG SPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 16), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 4.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKFVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKG SPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 17), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể

có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFPIRIGNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKG SPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 18), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 6.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKG SPDDVEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 21), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với kiểu dại miền D1 SIRP-α có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 9.

Theo phương án bất kỳ nêu trên, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 13, 16-18, và 21, trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_2$ là V, L, hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_3$ là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_4$ là A, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_5$ là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_6$ là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_7$ là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_8$ là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_9$ là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{10}$ là L, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{11}$ là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{12}$ là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{13}$ là F, L, V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{14}$ là F hoặc V. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn sáu

phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1 nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSP DTEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 14), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là V, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là S, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là V hoặc I; X$_{13}$ là F, L, hoặc V; và X$_{14}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILLCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSP DTEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 15), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là

V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là V, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là S, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là V hoặc I; X_{13} là F, L, hoặc V; và X_{14} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSP DTEX$_{14}$KSGAGTELSVRGKPS (SEQ ID NO: 19), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là V, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là S, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là V hoặc I; X_{13} là F, L, hoặc V; và X_{14} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISNITPADAGTYYCX$_{12}$KX$_{13}$RKGSP DTEX$_{14}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 22), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là V, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là S, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là V hoặc I; X_{13} là F, L, hoặc V; và X_{14} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 10.

Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 14, 15, 19, và 22, trong đó X_1 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_2 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là V, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là S, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên,

X_{11} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là F, L, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là F hoặc V. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn sáu phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

$EEEX_1QX_2IQPDKSVLVAAGETX_3TLRCTX_4TSLX_5PVGPIQWFRGAGPARX_6LIY$
$NQX_7X_8GX_9FPRVTTVSEX_{10}TX_{11}RENMDFSISISNITPADAGTYYCX_{12}KX_{13}RKGS$
$PDTEX_{14}KSGAGTELSVRAKPS$ (SEQ ID NO: 20), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là A, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là S, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là V hoặc I; X_{13} là F, L, hoặc V; và X_{14} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 20,

trong đó X_1 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là A, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là S, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{11} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là F, L, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là F hoặc V. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn sáu phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1×10^{-8} M, thấp hơn 5×10^{-9} M, thấp hơn 1×10^{-9} M, thấp hơn 5×10^{-10} M, thấp hơn 1×10^{-10} M hoặc thấp hơn 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

$EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}NITPADAGTYYCX_{24}KX_{25}RKGSPDX_{26}X_{27}EX_{28}KSGAGTELSVRX_{29}KPS$ (SEQ ID NO: 23), trong đó X_1 là E hoặc G; X_2 là L, I, hoặc V; X_3 là V, L, hoặc, I; X_4 là S hoặc F; X_5 là L hoặc S; X_6 là S hoặc T; X_7 là A hoặc V; X_8 là I hoặc T; X_9 là H hoặc R; X_{10} là A, V, I,

hoặc L; X_{11} là I, T, S, hoặc F; X_{12} là A hoặc G; X_{13} là E, V, hoặc L; X_{14} là K hoặc R; X_{15} là E hoặc Q; X_{16} là H, P, hoặc R; X_{17} là D hoặc E; X_{18} là S, L, T, hoặc G; X_{19} là K hoặc R; X_{20} là E hoặc D; X_{21} là S hoặc P; X_{22} là S hoặc R; X_{23} là S hoặc G; X_{24} là V hoặc I; X_{25} là F, L, V; X_{26} là D hoặc không có mặt; X_{27} là T hoặc V; X_{28} là F hoặc V; và X_{29} là A hoặc G; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10.

Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là S hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là L hoặc S. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là S hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là I hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là A, V, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{11} là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là A hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{15} là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{16} là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{17} là D hoặc E. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{18} là S, L, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{19} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{20} là E hoặc D. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{21} là S hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{22} là S hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{23} là S hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{24} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{25} là F, L, V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{26} là D hoặc không có mặt. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{27} là T hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{28} là F hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{29} là A hoặc G. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn sáu phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại

có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1×10^{-8} M, thấp hơn 5×10^{-9} M, thấp hơn 1×10^{-9} M, thấp hơn 5×10^{-10} M, thấp hơn 1×10^{-10} M hoặc thấp hơn 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao còn chứa miền D2 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 24, miền D3 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 25, hoặc miền D2 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 24 và miền D3 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 25 của SIRP-α kiểu dại của người như được thể hiện trong bảng 3. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao còn chứa mảnh hoặc biến thể của miền D2 hoặc mảnh hoặc biến thể của miền D3. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao còn chứa mảnh hoặc biến thể của miền D2 và mảnh hoặc biến thể của miền D3. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được liên kết với miền D2 hoặc D3 bởi phần liên kết. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được liên kết với miền D2 và D3 bởi phần liên kết.

Bảng 3. Trình tự axit amin của miền D2 và D3 SIRP-α

SEQ ID NO:	**Mô tả**	**Trình tự axit amin**
24	miền D2 SIRP-α	APVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGN ELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICE VAHVTLQGDPLRGTANLSETIR
25	miền D3 SIRP-α	VPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVK LTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được gắn với monome miền Fc, albumin huyết thanh của người (HSA) hoặc biến thể của nó, protein hoặc peptit liên kết huyết thanh, hoặc phân tử hữu cơ, ví dụ,

polyme (ví dụ, polyme PEG), để cải thiện tính chất dược động học của polypeptit, ví dụ, tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được gắn với monome miền Fc không có khả năng đime hóa. Theo một số phương án, monome miền Fc, protein HSA, protein hoặc peptit liên kết huyết thanh, và phân tử hữu cơ như PEG có vai trò làm tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh của polypeptit được nêu trong bản mô tả. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao không bao gồm trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 26-36 được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4.

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
26	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRE GHFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEVKSG AGTELSVRAKPS
27	EEEVQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTLTSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGHFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
28	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESVILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQRE GPFPRVTTVSETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKLRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
29	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLSPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKLRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
30	EEEIQVIQPDKSVSVAAGESVIIHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGRFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKVRKGSPDTEVKS GAGTELSVRAKPS
31	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESIILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR EGRFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKLRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPS
32	EEEVQLIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQ REGPFPRVTTVSEGTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEVKS GAGTELSVRAKPS
33	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPS
34	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARLLIYNQRQ GPFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS

35	EEEVQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQK QGPFPRVTTISETTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGA GTELSVRAKPS
36	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLTPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQR QGPFPRVTTVSEGTRRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEVKSG AGTELSVRAKPS

Theo một số phương án, polypeptit và cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng *in vitro* cho các thử nghiệm liên kết, như thử nghiệm miễn dịch. Ví dụ, theo một số phương án, polypeptit và cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng trong pha lỏng hoặc được liên kết với chất mang pha rắn. Theo một số phương án, polypeptit được sử dụng cho các thử nghiệm miễn dịch được đánh dấu để phát hiện theo nhiều cách khác nhau.

Theo một số phương án, polypeptit và cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được liên kết với nhiều chất mang khác nhau và được sử dụng để phát hiện sự có mặt của tế bào biểu hiện kháng nguyên cụ thể. Ví dụ về chất mang bao gồm thủy tinh, polystyren, polypropylen, polyetylen, dextran, nilông, amylaza, xenluloza tự nhiên và được cải biến, polyacrylamit, agaroza, và oxit sắt từ. Bản chất của chất mang có thể là tan được hoặc không tan được.

Nhiều nhãn đánh dấu và phương pháp đánh dấu khác nhau là đã biết. Ví dụ về nhãn đánh dấu bao gồm enzym, các chất đồng vị phóng xạ, hợp chất phát huỳnh quang, kim loại dạng keo, hợp chất phát quang hóa học, và hợp chất phát quang sinh học. Nhiều kỹ thuật khác nhau để liên kết các nhãn đánh dấu với polypeptit theo sáng chế là sẵn có.

Theo một số phương án, polypeptit được ghép với các hapten phân tử lượng thấp. Sau đó, các hapten này được phát hiện cụ thể bằng phản ứng thứ hai. Ví dụ, theo một số phương án, hapten biotin được sử dụng với avidin hoặc các hapten dinitrophenol, pyridoxal, hoặc floresxein được phát hiện bằng kháng thể kháng hapten đặc hiệu (ví dụ, kháng thể kháng dinitrophenol, kháng thể kháng pyridoxal, và kháng thể kháng floresxein, theo thứ tự).

II. Miền D1 SIRP-α ái lực cao với quá trình glycosyl hóa được cải biến

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit

amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, polypeptit trong chế phẩm theo sáng chế chứa SIRP-α biến thể D1 ái lực cao có sự glycosyl hóa giảm hoặc nhỏ nhất. Miền D1 của mỗi trong số mười protein SIRP-α kiểu dại của người (SEQ ID NO: 1-10 trong bảng 1) chứa một vị trí glycosyl hóa liên kết N có tiềm năng ở axit amin N80 trong trình tự N80ITP. Việc biểu hiện miền D1 SIRP-α trong tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary-CHO) tạo ra dải chính 16kDa (không glycosyl hóa) và dải phụ có phân tử lượng cao hơn bị loại bỏ bởi Endo Hf. Endo Hf là thể dung hợp protein tái tổ hợp của Endoglycosidaza H và protein liên kết maltoza. Endo Hf cắt trong lõi chitobioza của manoza bậc cao và một số oligosacarit lai từ glycoprotein liên kết N. Điều này ngụ ý rằng prolin ở axit amin vị trí 83 có thể làm giảm hiệu quả việc glycosyl hóa, dẫn đến protein có mức độ glycosyl hóa khác nhau và do đó có tính không đồng nhất. Đối với việc phát triển thuốc, tính không đồng nhất có thể gia tăng thách thức trong việc phát triển quy trình. Do đó, để kiểm tra khả năng tạo ra các dạng không glycosyl hóa, đồng nhất của SIPR-α biến thể D1 ái lực cao, theo một số phương án, axit amin N80 của SIPR-α biến thể D1 được gây đột biến thành Ala. Theo một số phương án, để tạo ra SIRP-α biến thể D1 ái lực cao không glycosyl hóa, axit amin N80 trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được thay bằng axit amin bất kỳ, bao gồm axit amin tự nhiên và không có trong tự nhiên bất kỳ, ví dụ, N80A và N80Q. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao chứa đột biến N80A và ít nhất 1 đột biến bổ sung (ví dụ, ít nhất 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 đột biến bổ sung hoặc nhiều hơn). Theo một số phương án, đột biến bổ sung này ở vị trí liên kết CD47. Theo một số phương án, đột biến bổ sung này ở lõi kỵ nước của miền D1.

Theo một số phương án, polypeptit trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao có sự glycosyl hóa tăng so với miền D1 SIRP-α kiểu dại. Tùy chọn khác để tăng tính đồng nhất của sản phẩm cuối là tăng cường tính hiệu quả của việc glycosyl hóa ở axit amin N80 và tạo ra SIRP-α biến thể D1 ái lực cao có sự glycosyl hóa tăng so với kiểu dại. Theo một số phương án, axit amin P83 trong trình tự NITP83 tác động đến mức độ glycosyl hóa ở axit amin N80. Theo một số phương án, việc thay đổi P83 thành axit amin bất kỳ làm tăng hiệu quả của việc glycosyl hóa ở N80. Theo một số phương án, axit amin P83 trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được thay bằng axit amin bất kỳ, bao gồm axit amin tự nhiên và không tự nhiên, ví dụ, P83V, P83A, P83I và P83L. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được biểu hiện trong tế bào được tối ưu hóa không glycosyl hóa protein được biểu hiện bởi tế bào này, ví dụ bằng kỹ thuật di truyền của dòng tế bào (ví dụ, vật chủ là nấm men hoặc động vật có vú được xử lý di truyền) hoặc các cải biến của các điều kiện nuôi cấy tế bào như bổ sung kifunensin hoặc bằng cách sử dụng vật chủ tự nhiên không glycosyl hóa như sinh vật nhân sơ (E. coli, ...).

Bảng 5 liệt kê phần thế axit amin cụ thể trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao so với mỗi trình tự biến thể miền D1. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm một hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc nhiều hơn) phần thế được liệt kê trong bảng 5. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 không được glycosyl hóa hoặc được glycosyl ít nhất. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 được glycosyl hóa hoàn toàn hoặc glycosyl hóa gần như hoàn toàn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là mười bốn phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là mười phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao bao gồm nhiều nhất là bảy phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao theo sáng chế có độ đồng nhất trình tự axit amin ít nhất 90% (ví dụ, ít nhất 92%, 95%, 97% hoặc nhiều hơn 97%) so với trình tự của miền D1 kiểu dại.

Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao là SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm bao gồm phần chứa hai hoặc nhiều miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó (ví dụ, phần chứa một miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó và phần chứa miền D1

kiểu dại khác hoặc biến thể của nó). Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm bao gồm ít nhất hai phần (ví dụ, ba, bốn, năm hoặc nhiều phần hơn) của miền D1 kiểu dại hoặc biến thể của nó, trong đó mỗi trong số các phần là từ miền D1 kiểu dại khác. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao thể khảm còn bao gồm một hoặc nhiều phần thế axit amin được liệt kê trong bảng 5.

Bảng 5. Phần thế axit amin trong SIRP-α biến thể D1 ái lực cao

SEQ ID NO:	**Mô tả**	**Trình tự axit amin**
37	miền D1 v1	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$R NNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDV EX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 37	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{14}$=V, I; X$_{15}$=F, L, V; X$_{16}$=F, V
38	miền D1 v2	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$R ENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX $_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 38	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{14}$=V, I; X$_{15}$=F, L, V; X$_{16}$=F, V
39	miền D1 v3	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILLCTX4TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$R ENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX $_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 39	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{14}$=V, I; X$_{15}$=F, L, V; X$_{16}$=F, V
40	miền D1 v4	EEGX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$R NNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDV EX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS

-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 40	X_1=L, I, V; X_2=V, L, I; X_3=A, V; X_4=A, I, L; X_5=I, T, S, F; X_6=E, V, L; X_7=K, R; X_8=E, Q; X_9=H, P, R; X_{10}=L, T, G; X_{11}=K, R; X_{12}=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13}=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{14}=V, I; X_{15}=F, L, V; X_{16}=F, V
41	miền D1 v5	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKFVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$R NNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDV EX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 41	X_1=L, I, V; X_2=V, L, I; X_3=A, V; X_4=A, I, L; X_5=I, T, S, F; X_6=E, V, L; X_7=K, R; X_8=E, Q; X_9=H, P, R; X_{10}=L, T, G; X_{11}=K, R; X_{12}=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13}=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{14}=V, I; X_{15}=F, L, V; X_{16}=F, V
42	miền D1 v6	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$R NNMDFPIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDV EX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 42	X_1=L, I, V; X_2=V, L, I; X_3=A, V; X_4=A, I, L; X_5=I, T, S, F; X_6=E, V, L; X_7=K, R; X_8=E, Q; X_9=H, P, R; X_{10}=L, T, G; X_{11}=K, R; X_{12}=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13}=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{14}=V, I; X_{15}=F, L, V; X_{16}=F, V
43	miền D1 v7	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$R ENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX $_{16}$KSGAGTELSVRGKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 43	X_1=L, I, V; X_2=V, L, I; X_3=A, V; X_4=V, I, L; X_5=I, T, S, F; X_6=E, V, L; X_7=K, R; X_8=E, Q; X_9=H, P, R; X_{10}=S, T, G; X_{11}=K, R; X_{12}=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13}=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{14}=V, I; X_{15}=F, L, V; X_{16}=F, V
44	miền D1 v8	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$R ENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX $_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 44	X_1=L, I, V; X_2=V, L, I; X_3=A, V; X_4=A, I, L; X_5=I, T, S, F; X_6=E, V, L; X_7=K, R; X_8=E, Q; X_9=H, P, R; X_{10}=S, T, G; X_{11}=K, R; X_{12}=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{13}=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X_{14}=V, I; X_{15}=F, L, V; X_{16}=F, V

45	miền D1 v9	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPGRX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$R NNMDFSIRISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDDV EX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 45	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=A, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=L, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{14}$=V, I; X$_{15}$=F, L, V; X$_{16}$=F, V
46	miền D1 v10	EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPI QWFRGAGPARX$_6$LIYNQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$R ENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RKGSPDTEX $_{16}$KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 46	X$_1$=L, I, V; X$_2$=V, L, I; X$_3$=A, V; X$_4$=V, I, L; X$_5$=I, T, S, F; X$_6$=E, V, L; X$_7$=K, R; X$_8$=E, Q; X$_9$=H, P, R; X$_{10}$=S, T, G; X$_{11}$=K, R; X$_{12}$=N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$=P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{14}$=V, I; X$_{15}$=F, L, V; X$_{16}$=F, V
47	miền Pan D1	EEX$_1$X$_2$QX$_3$IQPDKX$_4$VX$_5$VAAGEX$_6$X$_7$X$_8$LX$_9$CTX$_{10}$TSLX$_1$ $_1$PVGPIQWFRGAGPX$_{12}$RX$_{13}$LIYNQX$_{14}$X$_{15}$GX$_{16}$FPRVTTV SX$_{17}$X$_{18}$TX$_{19}$RX$_{20}$NMDFX$_{21}$IX$_{22}$IX$_{23}$X$_{24}$ITX$_{25}$ADAGTYYC X$_{26}$KX$_{27}$RKGSPDX$_{28}$X$_{29}$EX$_{30}$KSGAGTELSVRX$_{31}$KPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 47	X$_1$=E, G; X$_2$=L, I, V; X$_3$=V, L, I; X$_4$=S, F; X$_5$=L, S; X$_6$=S, T; X$_7$=A, V; X$_8$=I, T; X$_9$=H, R, L; X$_{10}$=A, V, I, L; X$_{11}$=I, T, S, F; X$_{12}$=A, G; X$_{13}$=E, V, L; X$_{14}$=K, R; X$_{15}$=E, Q; X$_{16}$=H, P, R; X$_{17}$=D, E; X$_{18}$=S, L, T, G; X$_{19}$=K, R; X$_{20}$=E, N; X$_{21}$=S, P; X$_{22}$=S, R; X$_{23}$=S, G; X$_{24}$=axit amin bất kỳ; X$_{25}$=axit amin bất kỳ; X$_{26}$=V, I; X$_{27}$=F, L, V; X$_{28}$=D hoặc không có mặt; X$_{29}$=T, V; X$_{30}$=F, V; và X$_{31}$=A, G
48	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVX$_2$VAAGEX$_3$AX$_4$LX$_5$CTX$_6$TSLX$_7$PVG PIQWFRGAGPX$_8$RX$_9$LIYNQX$_{10}$X$_{11}$GX$_{12}$FPRVTTVSX$_{13}$X$_1$ $_4$TKRX$_{15}$NMDFSIX$_{16}$IX$_{17}$X$_{18}$ITPADAGTYYCX$_{19}$KFRKGX $_{20}$X$_{21}$X$_{22}$DX$_{23}$EFKSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 48	X$_1$=V, I; X$_2$=L, S; X$_3$=T, S; X$_4$=T, I; X$_5$=R, H; X$_6$=A, V, I; X$_7$=I, R, Y, K, F; X$_8$=G, A; X$_9$=E, V; X$_{10}$=K, R; X$_{11}$=E, D, Q; X$_{12}$=H, P; X$_{13}$=D, E; X$_{14}$=S, L, T; X$_{15}$=N, E; X$_{16}$=R, S; X$_{17}$=G, S; X$_{18}$=N, A; X$_{19}$=V, I; X$_{20}$=S, I, M; X$_{21}$=P hoặc không có mặt; X$_{22}$=D, P; và X$_{23}$=V, T
49	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_4$LIYNQX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNN MDFSIRIGX$_9$ITPADAGTYYCX$_{10}$KFRKGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPS

-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 49	X_1=V, I, L; X_2=A, I, V, L; X_3=I, F, S, T; X_4=E, V, L; X_5=K, R; X_6=E, Q; X_7=H, P, R; X_8=L, T, S, G; X_9= A; và X_{10}=V, I
50	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVSVAAGESAILHCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPARX$_4$LIYNQX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSEX$_8$TKREN MDFSISISX$_9$ITPADAGTYYCX$_{10}$KFRKGSPDTEFKSGAG TELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 50	X_1=V, I; X_2=V, I; X_3=I, F; X_4=E, V; X_5=K, R; X_6=E, Q; X_7=H, P; X_8 =S, T; X_9=N, A; và X_{10}=V, I
51	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_4$LIYNQX$_5$EGX$_6$FPRVTTVSDX$_7$TKRNN MDFSIRIGX$_8$ITPADAGTYYCX$_9$KFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 51	X_1=V, I; X_2=A, I; X_3=I, F; X_4=E, V; X_5=K, R; X_6=H, P; X_7=L, T; X_8=axit amin bất kỳ khác ngoài N; và X_9=V, I
52	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPGRELIYNQX$_4$EGX$_5$FPRVTTVSDX$_6$TKRNNM DFSIRIGX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGT ELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 52	X_1=V, L, I; X_2=A, I, L; X_3=I, T, S, F; X_4=K, R; X_5=H, P, R; X_6=L, T, G; và X_7=N, A
212	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVSVAAGESAILHCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPARELIYNQX$_4$EGX$_5$FPRVTTVSEX$_6$TKRENM DFSISISX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 212	X_1=V, L, I; X_2=V, I, L; X_3=I, T, S, F; X_4=K, R; X_5=H, P, R; X_6=S, T, G; và X_7=A
217	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_4$LIYNQX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNN MDFSIRIGX$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$ADAGTYYCX$_{13}$KFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 217	X_1=V, L, hoặc I; X_2 =A, V, L, hoặc I; X_3=I, S, T, hoặc F; X_4=E, L, hoặc V; X_5=K hoặc R; X_6=E hoặc Q; X_7=H, R hoặc P; X_8=S,G, L hoặc T, X_9=axit amin bất kỳ; X_{10}=axit amin bất kỳ; X_{11}=axit amin bất kỳ; X_{12}=axit amin bất kỳ; và X_{13}=V hoặc I
218	miền Pan D1	EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPGRX$_4$LIYNQX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNN MDFSIRIGX$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$ADAGTYYCX$_{13}$KFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS

-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 218	X_1=V, L, hoặc I; X_2=A, V, L, hoặc I; X_3= I, S, T, hoặc F; X_4=E, L, hoặc V; X_5=K hoặc R; X_6=E hoặc Q; X_7=H, R, hoặc P; X_8=S,G, L, hoặc T; X_9=axit amin bất kỳ; X_{10}=axit amin bất kỳ; X_{11}=axit amin bất kỳ; X_{12}=axit amin bất kỳ; và X_{13}=V hoặc I
221	Pan miền D1	EEELQX$_1$IQPDKSVSVAAGESAILHCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQ WFRGAGPARELIYNQX$_4$EGX$_5$FPRVTTVSEX$_6$TKRENM DFSISISX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
-	Phần thế axit amin so với SEQ ID NO: 212	X_1=V, L, I; X_2=V, I, L; X_3=I, T, S, F; X_4=K, R; X_5=H, P, R; X_6=S, T, G; và X_7=N hoặc A

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 37), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là A, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là L, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{13} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{14} là V hoặc I; X_{15} là F, L, hoặc V; và X_{16} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEGX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 40), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là A, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là L, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{13} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{14} là V hoặc I; X_{15} là F, L, hoặc V; và X_{16} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 4.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKFVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 41), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFPIRIGX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 42), và trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 6.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPGRX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSDX$_{10}$TX$_{11}$RNNMDFSIRISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDDVEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 45), và trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là L, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 9.

Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO:

37, 40-42, và 45, trong đó X_1 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_2 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là A, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là L, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{11} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{15} là F, L, V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{16} là F hoặc V.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1, 4-6, và 9. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1×10^{-8} M, thấp hơn 5×10^{-9} M, thấp hơn 1×10^{-9} M, thấp hơn 5×10^{-10} M, thấp hơn 1×10^{-10} M hoặc thấp hơn 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RK GSPDTEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 38), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là V, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là S, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILLCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RK GSPDTEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 39), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là V, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là S, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVSVAAGESX$_3$ILHCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIYN QX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$RK GSPDTEX$_{16}$KSGAGTELSVRGKPS (SEQ ID NO: 43), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là V, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là S, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

$EEEX_1QX_2IQPDKSVSVAAGESX_3ILHCTX_4TSLX_5PVGPIQWFRGAGPARX_6LIYN$
$QX_7X_8GX_9FPRVTTVSEX_{10}TX_{11}RENMDFSISISX_{12}ITX_{13}ADAGTYYCX_{14}KX_{15}RK$
$GSPDTEX_{16}KSGAGTELSVRAKPS$ (SEQ ID NO: 46), trong đó X_1 là L, I, hoặc V; X_2 là V, L, hoặc, I; X_3 là A hoặc V; X_4 là V, I, hoặc L; X_5 là I, T, S, hoặc F; X_6 là E, V, hoặc L; X_7 là K hoặc R; X_8 là E hoặc Q; X_9 là H, P, hoặc R; X_{10} là S, T, hoặc G; X_{11} là K hoặc R; X_{12} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{13} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X_{14} là V hoặc I; X_{15} là F, L, hoặc V; và X_{16} là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 10.

Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 38, 39, 43, và 46, trong đó X_1 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_2 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là V, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là S, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{11} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{15} là F, L, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{16} là F hoặc V.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự

theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2, 3, 7, và 10. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1x10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEEX$_1$QX$_2$IQPDKSVLVAAGETX$_3$TLRCTX$_4$TSLX$_5$PVGPIQWFRGAGPARX$_6$LIY NQX$_7$X$_8$GX$_9$FPRVTTVSEX$_{10}$TX$_{11}$RENMDFSISISX$_{12}$ITX$_{13}$ADAGTYYCX$_{14}$KX$_{15}$R KGSPDTEX$_{16}$KSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 44), trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V; X$_2$ là V, L, hoặc, I; X$_3$ là A hoặc V; X$_4$ là A, I, hoặc L; X$_5$ là I, T, S, hoặc F; X$_6$ là E, V, hoặc L; X$_7$ là K hoặc R; X$_8$ là E hoặc Q; X$_9$ là H, P, hoặc R; X$_{10}$ là S, T, hoặc G; X$_{11}$ là K hoặc R; X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y; X$_{14}$ là V hoặc I; X$_{15}$ là F, L, hoặc V; và X$_{16}$ là F hoặc V; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 44, trong đó X$_1$ là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X$_2$ là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_3$ là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_4$ là A, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_5$ là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_6$ là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_7$ là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_8$ là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_9$ là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{10}$ là S, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{11}$ là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{12}$ là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{13}$ là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y.

Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{15} là F, L, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{16} là F hoặc V.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 8. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1×10^{-8} M, thấp hơn 5×10^{-9} M, thấp hơn 1×10^{-9} M, thấp hơn 5×10^{-10} M, thấp hơn 1×10^{-10} M hoặc thấp hơn 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

$EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_{12}RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}X_{24}ITX_{25}ADAGTYYCX_{26}KX_{27}RKGSPDX_{28}X_{29}EX_{30}KSGAGTELSVRX_{31}KPS$ (SEQ ID NO: 47), trong đó X_1 là E hoặc G; X_2 là L, I, hoặc V; X_3 là V, L, hoặc, I; X_4 là S hoặc F; X_5 là L hoặc S; X_6 là S hoặc T; X_7 là A hoặc V; X_8 là I hoặc T; X_9 là H, R, hoặc L; X_{10} là A, V, I, hoặc L; X_{11} là I, T, S, hoặc F; X_{12} là A hoặc G; X_{13} là E, V, hoặc L; X_{14} là K hoặc R; X_{15} là E hoặc Q; X_{16} là H, P, hoặc R; X_{17} là D hoặc E; X_{18} là S, L, T, hoặc G; X_{19} là K

hoặc R; X_{20} là E hoặc N; X_{21} là S hoặc P; X_{22} là S hoặc R; X_{23} là S hoặc G; X_{24} là axit amin bất kỳ; X_{25} là axit amin bất kỳ; X_{26} là V hoặc I; X_{27} là F, L, V; X_{28} là D hoặc không có mặt; X_{29} là T hoặc V; X_{30} là F hoặc V; và X_{31} là A hoặc G; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 47, trong đó X_1 là E hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là L, I, hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là V, L, hoặc, I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là S hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là L hoặc S. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là S hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là I hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là H, R, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là A, V, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{11} là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{12} là A hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{13} là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{14} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{15} là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{16} là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{17} là D hoặc E. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{18} là S, L, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{19} là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{20} là E hoặc N. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{21} là S hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{22} là S hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{23} là S hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{24} là N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{25} là P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, hoặc Y. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{26} là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{27} là F, L, V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{28} là D hoặc không có mặt. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{29} là T hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{30} là F hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{31} là A hoặc G.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1-10. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1×10^{-8} M, thấp hơn 5×10^{-9} M, thấp hơn 1×10^{-9} M, thấp hơn 5×10^{-10} M, thấp hơn 1×10^{-10} M hoặc thấp hơn 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEELQX$_1$IQPDKSVX$_2$VAAGEX$_3$AX$_4$LX$_5$CTX$_6$TSLX$_7$PVGPIQWFRGAGPX$_8$RX$_9$L IYNQX$_{10}$X$_{11}$GX$_{12}$FPRVTTVSX$_{13}$X$_{14}$TKRX$_{15}$NMDFSIX$_{16}$IX$_{17}$X$_{18}$ITPADAGTYYCX$_{19}$KFRKGX$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$DX$_{23}$EFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 48), trong đó X$_1$ là V hoặc I; X$_2$ là L hoặc S; X$_3$ là T hoặc S; X$_4$ là T hoặc I; X$_5$ là R hoặc H; X$_6$ là A, V, hoặc I; X$_7$ là I, R, Y, K hoặc F; X$_8$ là G hoặc A; X$_9$ là E hoặc V; X$_{10}$ là K hoặc R; X$_{11}$ là E, D hoặc Q; X$_{12}$ là H hoặc P; X$_{13}$ là D hoặc E; X$_{14}$ là S, L hoặc T; X$_{15}$ là N hoặc E; X$_{16}$ là R hoặc S; X$_{17}$ là G hoặc S; X$_{18}$ là N hoặc A; X$_{19}$ là V hoặc I; X$_{20}$ là S, I hoặc M; X$_{21}$ là P hoặc không có mặt; X$_{22}$ là D hoặc P; và X$_{23}$ là V hoặc T, hoặc mảnh của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEELQX$_1$IQPDKSVLVAAGETATLRCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRX$_4$LIYN QX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNNMDFSIRIGX$_9$ITPADAGTYYCX$_{10}$KFRKGSPD DVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 49), trong đó X$_1$ là V, L, hoặc I; X$_2$ là A, I, V, hoặc L; X$_3$ là I, F, S, hoặc T; X$_4$ là E, V, hoặc L; X$_5$ là K hoặc R; X$_6$ là E hoặc Q; X$_7$ là H, P, hoặc R; X$_8$ là L, T, S, hoặc G; X$_9$ là A; và X$_{10}$ là V hoặc I; và trong đó biến

thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 49, trong đó X_1 là V, L hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là A, I, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I, F, S, hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là E, V, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là H, P, hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là L, T, S hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_{10} là V hoặc I.

Theo một số phương án, polypeptit có miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 49, trong đó mỗi trong số X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, và X_{10} không phải là axit amin kiểu dại.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM,

nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự là:

EEELQX$_1$IQPDKSVSVAAGESAILHCTX$_2$TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPARX$_4$LIYNQ X$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSEX$_8$TKRENMDFSISISX$_9$ITPADAGTYYCX$_{10}$KFRKGSPDTE FKSGAGTELSVRAKPS, (SEQ ID NO: 50), trong đó X$_1$ là V hoặc I; X$_2$ là V hoặc I; X$_3$ là I hoặc F; X$_4$ là E hoặc V; X$_5$ là K hoặc R; X$_6$ là E hoặc Q; X$_7$ là H hoặc P; X$_8$ là S hoặc T; X$_9$ là N hoặc A; và X$_{10}$ là V hoặc I; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 50, trong đó X$_1$ là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X$_2$ là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_3$ là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_4$ là E hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_5$ là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_6$ là E hoặc Q. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_7$ là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_8$ là S hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_9$ là N hoặc A. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X$_{10}$ là V hoặc I.

Theo một số phương án, polypeptit có miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 50, trong đó mỗi trong số X$_1$, X$_2$, X$_3$, X$_4$, X$_5$, X$_6$, X$_7$, X$_8$, X$_9$, và X$_{10}$ không phải là axit amin kiểu dại.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự:

EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYN QX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKRNNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 51), trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là A hoặc I; X_3 là I hoặc F; X_4 là E hoặc V; X_5 là K hoặc R; X_6 là H hoặc P; X_7 là L hoặc T; X_8 là axit amin bất kỳ khác ngoài N; và X_9 là V hoặc I; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 51, trong đó X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là A hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là E hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là L hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là N hoặc A. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_9 là V hoặc I. Theo một số phương án, X_4 không phải là V.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 51, trong đó X_8 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_8 là A và X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_8 là A và X_2 là A hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_4 là E hoặc V. Theo một số phương án, X_4 không phải là V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_5 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_6 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_7 là A hoặc V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_9 là V hoặc I.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 51, trong đó X_8 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_8 là A và X_1 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_8 là A và X_2 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_3 là F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_4 là V. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_5 là R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_6 là P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_7 là T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_8 là A và X_9 là I.

Theo một số phương án, polypeptit có miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 51, trong đó mỗi trong số X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 và X_9 không phải là axit amin kiểu dại.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với

CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự:

EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ X_4EGX_5FPRVTTVSDX_6TKRNNMDFSIRIGX_7ITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVE FKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 52), trong đó X_1 là V, L, hoặc I; X_2 là A, I, hoặc L; X_3 là I, T, S, hoặc F; X_4 là K hoặc R; X_5 là H, P, hoặc R; X_6 là L, T, hoặc G; X_7 là N hoặc A; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 52, trong đó X_1 là V, L, hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là A, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là L, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là N hoặc A.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 52, trong đó X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là A hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là L hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là N hoặc A.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 52, trong đó X_7 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_2 là A hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_6 là L hoặc T.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 52, trong đó X_7 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_1 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_2 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_3 là F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_4 là R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_5 là P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_6 là T.

Theo một số phương án, polypeptit có miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 52, trong đó mỗi trong số X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, và X_7 không phải là axit amin kiểu dại.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, mảnh bao gồm polypeptit có chiều dài ít hơn 10 axit amin, có chiều dài khoảng 10 axit

amin, có chiều dài khoảng 20 axit amin, có chiều dài khoảng 30 axit amin, có chiều dài khoảng 40 axit amin, có chiều dài khoảng 50 axit amin, có chiều dài khoảng 60 axit amin, có chiều dài khoảng 70 axit amin, có chiều dài khoảng 80 axit amin, có chiều dài khoảng 90 axit amin, có chiều dài khoảng 100 axit amin, hoặc có chiều dài nhiều hơn khoảng 100 axit amin. Mảnh vẫn có khả năng liên kết với CD47. Tốt hơn là, polypeptit SIRP-α biến thể D1 và mảnh của nó liên kết với CD47 với ái lực cao hơn so với SIRP-α polypeptit liên kết với CD47. Ví dụ, theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 có trình tự:

EEELQX_1IQPDKSVSVAAGESAILHCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPARELIYNQ X_4EGX_5FPRVTTVSEX_6TKRENMDFSISISX$_7$ITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFK SGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 212), trong đó X_1 là V, L, hoặc I; X_2 là V, I, hoặc L; X_3 là I, T, S, hoặc F; X_4 là K hoặc R; X_5 là H, P, hoặc R; X_6 là S, T, hoặc G; X_7 là A; và trong đó biến thể có ít nhất một phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 212, trong đó X_1 là V, L, hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_2 là V, I, hoặc L. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I, T, S, hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là S, T, hoặc G. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 212, trong đó X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng

chế, X_2 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_6 là S hoặc T. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 212, trong đó X_7 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_1 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_2 là V hoặc I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_3 là I hoặc F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_4 là K hoặc R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_5 là H hoặc P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_6 là S hoặc T.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 212, trong đó X_7 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_1 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_7 là A và X_2 là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_3 là F. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_4 là R. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_5 là P. Theo phương án bất kỳ nêu trên, X_7 là A và X_6 là T.

Theo một số phương án, polypeptit có miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 212, trong đó mỗi trong số X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, và X_7 không phải là axit amin kiểu dại.

Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn mười phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm không nhiều hơn bảy phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 10 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 100 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, polypeptit liên kết với

CD47 với ái lực liên kết lớn hơn ít nhất 1000 lần so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 2. Theo một số phương án, mảnh bao gồm polypeptit có chiều dài ít hơn 10 axit amin, có chiều dài khoảng 10 axit amin, có chiều dài khoảng 20 axit amin, có chiều dài khoảng 30 axit amin, có chiều dài khoảng 40 axit amin, có chiều dài khoảng 50 axit amin, có chiều dài khoảng 60 axit amin, có chiều dài khoảng 70 axit amin, có chiều dài khoảng 80 axit amin, có chiều dài khoảng 90 axit amin, có chiều dài khoảng 100 axit amin, hoặc có chiều dài nhiều hơn khoảng 100 axit amin. Mảnh vẫn có khả năng liên kết với CD47. Tốt hơn là, polypeptit SIRP-α biến thể D1 và mảnh của nó liên kết với CD47 với ái lực cao hơn SIRP-α polypeptit liên kết với CD47. Ví dụ, theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8} M, thấp hơn 5 x 10^{-9} M, thấp hơn 1 x 10^{-9} M, thấp hơn 5 x 10^{-10} M, thấp hơn 1 x 10^{-10} M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11} M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với K_D nằm trong khoảng từ 500nM đến 100nM, nằm trong khoảng từ 100nM đến 50nM, nằm trong khoảng từ 50nM đến 10nM, nằm trong khoảng từ 10nM đến 5nM, nằm trong khoảng từ 5nM đến 1nM, nằm trong khoảng từ 1nM đến 500pM, nằm trong khoảng từ 500pM đến 100pM, nằm trong khoảng từ 100pM đến 50pM, hoặc nằm trong khoảng từ 50pM đến 10pM.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo: EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYN Q$X_5$$X_6GX_7$FPRVTTVSD$X_8$TKRNNMDFSIRIG$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$ADAGTYYC$X_{13}$KFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 218), trong đó X_1 là V, L, hoặc I; X_2 là A, V, L, hoặc I; X_3 là I, S, T, hoặc F; X_4 là E, L, hoặc V; X_5 là K hoặc R; X_6 là E hoặc Q; X_7 là H, R, hoặc P; X_8 là S,G, L, hoặc T; X_9 là axit amin bất kỳ; X_{10} là axit amin bất kỳ; X_{11} là axit amin bất kỳ; X_{12} là axit amin bất kỳ; và X_{13} là V hoặc I; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, polypeptit có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 212, X_9 là A. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế, X_9 là N. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_{10} là I. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_9 là N và X_{10} là P. Theo phương án bất kỳ

nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_9 là N và X_{11} là axit amin bất kỳ khác S, T, hoặc C. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_{11} là T. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_{11} là axit amin khác T. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_{12} là P. Theo phương án bất kỳ nêu trên theo khía cạnh này của sáng chế X_9 là N và X_{12} là axit amin bất kỳ khác P.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 có trình tự theo: EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX$_3$PVGPIQWFRGAGPGRX$_4$LIYN QX$_5$X$_6$GX$_7$FPRVTTVSDX$_8$TKRNNMDFSIRIGX$_9$ITX$_{10}$ADAGTYYCX$_{11}$KFRKGSP DDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 219), trong đó X_1 là V, L, hoặc I; X_2 là A, V, L, hoặc I; X_3 là I, S, T, hoặc F; X_4 là E, L, hoặc V; X_5 là K hoặc R; X_6 là E hoặc Q; X_7 là H, R, hoặc P; X_8 là S, G, L, hoặc T; X_9 là N; X_{10} là axit amin bất kỳ khác P; và X_{11} là V hoặc I; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo SEQ ID NO: 1.

Theo khía cạnh khác theo sáng chế, chế phẩm theo sáng chế bao gồm polypeptit SIRP-α biến thể D1 có trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48, hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc mảnh của nó liên kết với CD47 với ái lực cao hơn so với ái lực mà polypeptit SIRP-α liên kết với CD47. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8}M, hoặc thấp hơn 1 x 10^{-9}M, thấp hơn 1 x 10^{-10}M hoặc thấp hơn 1 x 10^{-11}M. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 nêu trên được gắn hoặc dung hợp với polypeptit thứ hai. Theo một số phương án, polypeptit thứ hai bao gồm, không giới hạn, polypeptit Fc, biến thể Fc, polypeptit HSA, peptit albumin, polyme PEG hoặc mảnh của các thành phần trên.

Không nhằm giới hạn các thành phần nêu trên, theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 được chọn từ trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 53-87 và 213 được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6. Polypeptit biến thể SIRP-α

SEQ ID NO:	Trình tự axit amin
53	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
54	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRQ GPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS
55	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
56	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
57	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQGP FPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTELS VRAKPS
58	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRQGP FPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTELS VRAKPS
59	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQKQG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
60	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQREGP FPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTELS VRAKPS
61	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG HFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
62	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG PFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCIKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
63	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARVLIYNQRQG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
64	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREG PFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
65	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQRE GPFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGT ELSVRAKPS
66	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREG PFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS

67	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREG PFPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTE LSVRAKPS
68	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREGP FPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
69	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREGP FPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
70	EEELQIIQPDKSVSVAAGESAILHCTITSLFPVGPIQWFRGAGPARELIYNQREGP FPRVTTVSETTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTEL SVRAKPS
71	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQ GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
72	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
73	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
74	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
75	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
76	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
77	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
78	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
79	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQ GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
80	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS

81	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
82	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
83	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
84	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
85	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
86	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPS
87	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKE GHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS
213	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQ GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITVADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPS

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với biến thể bất kỳ được đưa ra trong bảng 6.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 80, 81, hoặc 85 trong bảng 6.

III. Biến thể miền Fc và cấu trúc dung hợp

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ

sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 và N297A.

Kháng thể nhắm đích bề mặt tế bào kháng nguyên có thể khơi mào các chức năng kích thích miễn dịch và chức năng đáp ứng đi kèm với thụ thể Fc (FcR) gắn trên tế bào miễn dịch. Có nhiều thụ thể Fc đặc hiệu với các nhóm kháng thể cụ thể, bao gồm IgG (thụ thể gamma), IgE (thụ thể beta), IgA (thụ thể alpha) và IgM (thụ thể mu). Việc liên kết vùng Fc với thụ thể Fc trên bề mặt tế bào có thể khơi mào nhiều đáp ứng sinh học bao gồm sự thực bào của hạt bọc kháng thể (sự thực bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể hoặc ADCP), sự thanh thải các phức miễn dịch, sự dung giải tế bào bọc kháng thể bởi tế bào giết (độc tính tế bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể hoặc ADCC) và, sự giải phóng các chất điều biến bệnh viêm, truyền qua nhau thai, và kiểm soát quá trình sản xuất globulin miễn dịch. Ngoài ra, việc liên kết thành phần C1 của bổ thể với kháng thể có thể hoạt hóa hệ bổ thể. Việc hoạt hóa bổ thể có thể quan trọng đối với sự dung giải các tác nhân gây bệnh là tế bào. Tuy nhiên, việc hoạt hóa bổ thể này cũng có thể kích thích đáp ứng viêm và cũng có thể liên quan đến tính quá mẫn tự miễn hoặc các rối loạn miễn dịch khác. Biến thể vùng Fc có khả năng liên kết với thụ thể Fc nhất định bị giảm hoặc mất là hữu dụng để phát triển kháng thể trị liệu và cấu trúc polypeptit dung hợp Fc tác động bằng cách nhắm đích, hoạt hóa, hoặc trung hòa chức năng phối tử trong khi không làm hư hại hoặc phá hủy các tế bào hoặc mô cục bộ.

Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit SIRP-α D1 chứa SIRP-α biến thể D1 ái lực cao không có trong tự nhiên liên kết với monome miền Fc tạo thành miền Fc có chức năng đáp ứng bị loại bỏ hoặc bị giảm.

Theo một số phương án, monome miền Fc chỉ chuỗi polypeptit bao gồm miền không đổi của kháng thể thứ hai và thứ ba (ví dụ, CH2 và CH3). Theo một số phương án, monome miền Fc còn bao gồm miền bản lề. Theo một số phương án, monome miền

Fc là isotyp kháng thể globulin miễn dịch bất kỳ, bao gồm IgG, IgE, IgM, IgA, và IgD. Ngoài ra, theo một số phương án, monome miền Fc là kiểu phụ IgG bất kỳ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG2c, IgG3, và IgG4). Theo một số phương án, monome miền Fc bao gồm lên đến mười thay đổi so với trình tự monome miền Fc kiểu dại (ví dụ, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 phần thế, phần bổ sung hoặc cài xen, phần xóa axit amin, hoặc tổ hợp của chúng) mà làm thay đổi tương tác giữa miền Fc và thụ thể Fc.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "miền Fc" chỉ đime của hai monome miền Fc. Trong miền Fc kiểu dại, hai monome miền Fc đime hóa bởi tương tác giữa hai miền không đổi của kháng thể CH3, cũng như một hoặc nhiều liên kết disulfua tạo nên giữa các miền bản lề của hai monome miền Fc đime hóa. Theo một số phương án, miền Fc được gây đột biến để thiếu chức năng đáp ứng, ví dụ "miền Fc chết". Theo một số phương án, mỗi trong số monome miền Fc trong miền Fc bao gồm phần thế axit amin trong miền không đổi của kháng thể CH2 để làm giảm tương tác hoặc liên kết giữa miền Fc và thụ thể Fc, như thụ thể Fcγ (FcγR), thụ thể Fcα (FcαR), hoặc Fcε (FcεR).

Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao (ví dụ, biến thể bất kỳ trong số các biến thể được mô tả trong các bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với monome miền Fc của globulin miễn dịch hoặc mảnh của monome miền Fc. Theo một số phương án, monome miền Fc của globulin miễn dịch hoặc mảnh của monome miền Fc có khả năng tạo ra miền Fc với monome miền Fc khác. Theo một số phương án, monome miền Fc của globulin miễn dịch hoặc mảnh của monome miền Fc không có khả năng tạo ra miền Fc với monome miền Fc khác. Theo một số phương án, monome miền Fc hoặc mảnh của miền Fc được dung hợp với polypeptit theo sáng chế để tăng thời gian bán rã trong huyết thanh của polypeptit. Theo một số phương án, monome miền Fc hoặc mảnh của monome miền Fc được dung hợp với polypeptit theo sáng chế đime hóa với monome miền Fc thứ hai để tạo ra miền Fc liên kết với thụ thể Fc, hoặc theo cách khác, monome miền Fc liên kết với thụ thể Fc. Theo một số phương án, miền Fc hoặc mảnh của miền Fc được dung hợp với polypeptit để tăng thời gian bán rã trong huyết thanh của polypeptit không gây ra đáp ứng liên quan đến hệ miễn dịch bất kỳ.

Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α hoặc cấu trúc được nêu trong bản mô tả bao gồm SIRP-α miền D1 hoặc biến thể của nó liên kết với monome miền Fc thứ nhất và kháng thể miền biến đổi liên kết với monome miền Fc thứ hai, trong đó monome miền Fc thứ nhất và thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc (ví dụ, miền Fc dạng đime khác

loại). Miền Fc là cấu trúc protein được tìm thấy ở đầu tận cùng C của globulin miễn dịch. Miền Fc bao gồm hai monome miền Fc được đime hóa bởi tương tác giữa miền không đổi của kháng thể CH3. Miền Fc kiểu dại tạo ra cấu trúc nhỏ nhất liên kết với thụ thể Fc, ví dụ, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb, và FcγRIV.

Miền Fc không liên quan trực tiếp đến liên kết của kháng thể với đích của nó, nhưng có thể liên quan đến các chức năng đáp ứng khác nhau, như sự tham gia của kháng thể trong độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể. Theo một số phương án, miền Fc trong polypeptit SIRP-α hoặc cấu trúc theo sáng chế chứa phần thế, phần bổ sung hoặc phần cài xen, phần xóa axit amin, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng mà dẫn đến làm giảm chức năng đáp ứng như độc tính tế bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), sự tiêu bào phụ thuộc bổ thể (CDC) giảm, sự thực bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) giảm, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α hoặc cấu trúc theo sáng chế được đặc trưng bởi liên kết giảm (ví dụ, liên kết ít nhất hoặc không có liên kết) với thụ thể Fc của người và liên kết giảm (ví dụ, liên kết ít nhất hoặc không có liên kết) với protein bổ thể C1q. Theo một số phương án, cấu trúc SIRP-α theo sáng chế được đặc trưng bởi liên kết giảm (ví dụ, liên kết ít nhất hoặc không có liên kết) với FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIB, FcγRIIIB của người hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, và C1q. Để thay đổi hoặc làm giảm chức năng đáp ứng phụ thuộc kháng thể, như ADCC, CDC, ADCP, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, theo một số phương án, miền Fc trong cấu trúc SIRP-α theo sáng chế là lớp IgG và chứa một hoặc nhiều phần thế axit amin ở E233, L234, L235, G236, G237, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331, hoặc P329 (đánh số theo chỉ số EU của Kabat (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))).

Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc không tự nhiên được nêu trong bản mô tả có liên kết với ít nhất một trong số các thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 bị giảm hoặc loại bỏ so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc tự nhiên. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả có liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 bị giảm hoặc loại bỏ.

CDC chỉ dạng độc tính tế bào trong đó tầng bổ thể được hoạt hóa bởi thành phần bổ thể C1q liên kết với kháng thể Fc. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc không tự nhiên được nêu trong bản mô tả có tỷ lệ giảm liên kết C1q ít nhất 5%,

10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc không tự nhiên như được nêu trong bản mô tả có CDC giảm so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc không tự nhiên như được nêu trong bản mô tả có tỷ lệ giảm CDC ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc không tự nhiên như được nêu trong bản mô tả có CDC không đáng kể so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại.

Theo một số phương án, các biến thể Fc trong bản mô tả được glycosyl hóa mức ít nhất hoặc có mức glycosyl hóa giảm so với trình tự kiểu dại. Theo một số phương án, việc khử glycosyl được thực hiện với đột biến của N297A, hoặc bằng cách gây đột biến N297 thành axit amin bất kỳ không phải là N. Theo một số phương án, việc khử glycosyl được thực hiện bằng cách phá vỡ môtip N-Xaa1-Xaa2-Xaa3, trong đó N = asparagin; Xaa1 = axit amin bất kỳ trừ P (prolin); Xaa2 = T (threonin), S (serin) hoặc C (xystein); và Xaa3 = axit amin bất kỳ trừ P (prolin). Theo một phương án, môtip N-Xaa1-Xaa2-Xaa3 chỉ các gốc 297-300 như được chỉ định theo Kabat et al., 1991. Theo một số phương án, việc gây đột biến thành bất kỳ một hoặc nhiều trong số N, Xaa1, Xaa2, hoặc Xaa3 dẫn đến việc khử glycosyl biến thể Fc.

Theo một số phương án, biến thể của vùng không đổi IgG của kháng thể (ví dụ, biến thể Fc) có khả năng liên kết đặc hiệu với thụ thể Fcγ giảm hoặc có khả năng giảm sự thực bào. Theo một số phương án, biến thể của vùng không đổi IgG của kháng thể (ví dụ, biến thể Fc) có khả năng liên kết đặc hiệu với thụ thể Fcγ giảm và có khả năng gây giảm sự thực bào. Ví dụ, theo một số phương án, miền Fc được gây đột biến để mất các chức năng đáp ứng, cụ thể là miền Fc "chết". Ví dụ, theo một số phương án, miền Fc bao gồm phần thế axit amin cụ thể được biết là giảm thiểu tương tác giữa miền Fc và thụ thể Fcγ. Theo một số phương án, monome miền Fc là từ kháng thể IgG1 và bao gồm một hoặc nhiều phần thế axit amin L234A, L235A, G237A, và N297A (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat et al., 1991). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến bổ sung được bao gồm trong biến thể Fc IgG1 này. Ví dụ không hạn chế của các đột biến bổ sung này đối với biến thể Fc IgG1 của người bao gồm E318A và K322A. Trong một số trường hợp, biến thể Fc IgG1 của người có tổng cộng lên đến

12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 hoặc 4 đột biến hoặc ít hơn so với trình tự IgG1 kiểu dại của người. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phần xóa bổ sung được bao gồm trong biến thể Fc IgG1 này. Ví dụ, theo một số phương án, lysin đầu tận cùng C của vùng không đổi chuỗi nặng IgG1 Fc được nêu ra trong SEQ ID NO: 88 trong bảng 7 được xóa đi, ví dụ để tăng tính đồng nhất của polypeptit khi polypeptit được tạo ra trong các tế bào vi khuẩn hoặc động vật có vú. Trong một số trường hợp, biến thể Fc IgG1 của người có tổng cộng lên đến 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 hoặc 4 phần xóa hoặc ít hơn so với trình tự IgG1 kiểu dại của người. Theo một số phương án, biến thể Fc IgG1 có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, hoặc SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, monome miền Fc là từ kháng thể IgG2 hoặc IgG4 và bao gồm phần thế axit amin A330S, P331S, hoặc cả A330S và P331S. Các vị trí axit amin nêu trên được xác định theo Kabat, et al. (1991). Việc đánh số Kabat các gốc axit amin có thể được xác định đối với kháng thể nhất định bằng cách sắp thẳng ở các vùng đồng nhất của trình tự của kháng thể với trình tự được đánh số Kabat "chuẩn". Theo một số phương án, biến thể Fc chứa trình tự Fc IgG2 của người chứa một hoặc nhiều trong số phần thế axit amin A330S, P331S và N297A (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat, et al. (1991). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến bổ sung được bao gồm trong các biến thể Fc IgG2. Ví dụ không giới hạn về các đột biến bổ sung này đối với biến thể Fc IgG2 của người bao gồm V234A, G237A, P238S, V309L và H268A (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat et al. (1991)). Trong một số trường hợp, biến thể Fc IgG2 của người có tổng cộng lên đến 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 đột biến hoặc ít hơn so với trình tự IgG2 kiểu dại của người. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phần xóa bổ sung được bao gồm trong biến thể Fc IgG2 này. Ví dụ, theo một số phương án, lysin đầu tận cùng C của vùng không đổi chuỗi nặng IgG2 Fc được nêu ra trong SEQ ID NO: 89 trong bảng 7 bị xóa, ví dụ để tăng tính đồng nhất của polypeptit khi polypeptit được tạo ra trong tế bào vi khuẩn hoặc động vật có vú. Trong một số trường hợp, biến thể Fc IgG2 của người có tổng cộng lên đến 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 hoặc 4 phần xóa hoặc ít hơn so với trình tự IgG2 kiểu dại của người.

Khi biến thể Fc là biến thể Fc IgG4, theo một số phương án, biến thể Fc này chứa đột biến S228P (như được chỉ định theo Kabat, et al. (1991)). Trong một số trường hợp,

biến thể Fc IgG4 của người có tổng cộng lên đến 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 hoặc 1 đột biến so với trình tự IgG4 kiểu dại của người.

Theo một số phương án, biến thể Fc bao gồm ít nhất một trong số các đột biến L234A, L235A, G237A hoặc N297A của vùng Fc IgG1 hoặc ít nhất một trong số các đột biến A330S, P331S hoặc N297A của vùng Fc IgG2. Theo một số phương án, biến thể Fc bao gồm ít nhất hai trong số các đột biến L234A, L235A, G237A hoặc N297A của vùng Fc IgG1 hoặc ít nhất hai trong số các đột biến A330S, P331S hoặc N297A của vùng Fc IgG2. Theo một số phương án, biến thể Fc bao gồm ít nhất ba trong số các đột biến L234A, L235A, G237A hoặc N297A của vùng Fc IgG1 hoặc bao gồm các đột biến A330S, P331S và N297A của vùng Fc IgG2. Theo một số phương án, biến thể Fc bao gồm các đột biến L234A, L235A, G237A và N297A.

Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fc của đối tượng giảm so với vùng Fc IgG kiểu dại của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với Fc thụ thể của đối tượng bị loại bỏ so với vùng Fc IgG kiểu dại của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện sự giảm thực bào so với vùng Fc IgG kiểu dại của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện khả năng thực bào bị loại bỏ so với vùng Fc IgG kiểu dại của người.

SEQ ID NO: 88 và SEQ ID NO: 89 cung cấp trình tự axit amin của vùng không đổi chuỗi nặng Fc IgG1 và IgG2. Theo một số phương án, biến thể Fc là biến thể bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 90-95 như được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Trình tự axit amin của biến thể Fc

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
88	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

90	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
92	VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
93	VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
94	ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Độc tính tế bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể, trong bản mô tả này còn được gọi là ADCC, chỉ dạng độc tính tế bào trong đó Ig tiết liên kết lên các thụ thể Fc (FcR) có mặt trên tế bào gây độc tế bào nhất định (ví dụ, tế bào giết tự nhiên (NK) và bạch cầu trung tính) làm cho các tế bào đáp ứng gây độc tế bào này có thể liên kết đặc hiệu với tế bào mục tiêu mang kháng nguyên và sau đó tiêu diệt tế bào mục tiêu. Sự thực bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể, trong bản mô tả này còn được gọi là ADCP, chỉ dạng độc tính tế bào trong đó Ig tiết liên kết trên thụ thể Fc (FcR) có mặt trên tế bào thực bào nhất định (ví dụ, đại thực bào) làm cho các tế bào đáp ứng gây độc tế bào này có thể liên kết đặc hiệu với tế bào mục tiêu mang kháng nguyên và sau đó nhấn chìm và phân hủy tế bào mục tiêu. Kháng thể IgG ái lực cao đặc hiệu phối tử

nhắm đến bề mặt của tế bào mục tiêu có thể kích thích các tế bào gây độc tế bào hoặc thực bào và có thể được sử dụng cho việc tiêu diệt này. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có ADCC hoặc ADCP giảm so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có tỷ lệ giảm ADCC hoặc ADCP ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có ADCC hoặc ADCP bị loại bỏ so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại.

Độc tính tế bào hướng bổ thể, trong bản mô tả này còn được gọi là CDC, chỉ dạng độc tính tế bào trong đó tầng bổ thể được hoạt hóa bởi thành phần bổ thể C1q liên kết với kháng thể Fc. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có tỷ lệ giảm liên kết C1q ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có CDC giảm so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có tỷ lệ giảm CDC ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả có CDC không đáng kể so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại.

Biến thể Fc theo sáng chế bao gồm các biến thể Fc có liên kết với thụ thể Fcγ giảm so với vùng Fc IgG kiểu dại của người. Ví dụ, theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ thấp hơn liên kết được thể hiện bởi vùng Fc IgG kiểu dại của người với thụ thể Fcγ, như được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Trong một số trường hợp, biến thể Fc có liên kết với thụ thể Fcγ giảm theo hệ số 10%, 20% 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% (chức năng đáp ứng bị loại bỏ hoàn toàn). Theo một số phương án, liên kết giảm là với một hoặc nhiều thụ thể Fcγ bất kỳ, ví dụ, CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, hoặc CD64.

Trong một số trường hợp, biến thể Fc theo sáng chế thể hiện sự giảm khả năng thực bào so với vùng Fc IgG kiểu dại của người của nó. Các biến thể Fc này thể hiện sự giảm khả năng thực bào so với vùng Fc IgG kiểu dại của người của nó, trong đó sự giảm

hoạt tính thực bào là ví dụ, theo hệ số 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100%. Trong một số trường hợp, biến thể Fc thể hiện khả năng thực bào bị loại bỏ so với vùng Fc IgG kiểu dại của người.

Theo một số phương án, biến thể Fc theo sáng chế được ghép với một hoặc nhiều đối tác dung hợp. Trong một số trường hợp, đối tác dung hợp là gốc trị liệu. Trong một số trường hợp, đối tác dung hợp được chọn để giúp có thể nhắm đích protein biểu hiện, tinh sạch, sàng lọc, biểu hiện, và tương tự. Theo một số phương án, đối tác dung hợp cũng tác động đến mức độ liên kết với thụ thể Fc hoặc mức độ giảm thực bào. Như được nêu trong bản mô tả, theo một số phương án, khi biến thể Fc được ghép với đối tác dung hợp, nó tạo thành cấu trúc polypeptit như được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, đối tác dung hợp được liên kết với trình tự biến thể Fc thông qua trình tự phần liên kết. Theo một số phương án, trình tự phần liên kết thường chứa lượng nhỏ các axit amin, như ít hơn mười axit amin, mặc dù cũng có thể sử dụng phần liên kết dài hơn. Trong một số trường hợp, phần liên kết có độ dài ngắn hơn 10, 9, 8, 7, 6, hoặc 5 axit amin hoặc ngắn hơn. Trong một số trường hợp, phần liên kết có độ dài ít nhất 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, hoặc 35 axit amin hoặc dài hơn. Tùy ý, theo một số phương án, phần liên kết có thể loại bỏ được được sử dụng.

Theo một số phương án, đối tác dung hợp là trình tự nhắm đích hoặc trình tự tín hiệu nhắm đến protein biến thể Fc và đối tác dung hợp kết hợp bất kỳ với vị trí tế bào mong muốn hoặc với môi trường ngoại bào. Theo một số phương án, trình tự tín hiệu nhất định nhắm đến protein hoặc được tiết vào môi trường sinh trưởng, hoặc vào chu chất, được định vị giữa màng trong và màng ngoài của tế bào. Theo một số phương án, đối tác dung hợp là trình tự mã hóa peptit hoặc protein giúp có thể tinh sạch hoặc sàng lọc. Các đối tác dung hợp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thẻ polyhistidin (His-tag) (ví dụ His6 và His10) hoặc các thẻ khác để sử dụng với hệ thống sắc ký ái lực kim loại được cố định (Immobilized Metal Affinity Chromatography - IMAC) (ví dụ, cột ái lực Ni+2), thể dung hợp GST, thể dung hợp MBP, thẻ Strep, trình tự đích biotin hóa BSP của enzym BirA vi khuẩn, và thẻ epitop được nhắm đích bởi kháng thể (ví dụ thẻ c-myc, thẻ flag, và tương tự).

Theo một số phương án, các thẻ này hữu dụng để tinh sạch, sàng lọc, hoặc cả hai. Ví dụ, theo một số phương án, biến thể Fc được tinh sạch bằng cách sử dụng thẻ His

bằng cách cố định nó vào cột ái lực Ni+2, và sau đó sau khi tinh sạch, cùng một thẻ His được sử dụng để cố định kháng thể vào đĩa được phủ Ni+2 để thực hiện ELISA hoặc thử nghiệm liên kết khác như được mô tả đâu đó trong bản mô tả. Theo một số phương án, đối tác dung hợp giúp có thể sử dụng phương pháp lựa chọn để sàng lọc biến thể Fc như được nêu trong bản mô tả.

Các đối tác dung hợp khác nhau giúp có thể sử dụng nhiều phương pháp lựa chọn khác nhau là có sẵn. Ví dụ, bằng cách dung hợp các thành viên của thư viện biến thể Fc với protein gen III, biểu hiện thể thực khuẩn có thể được sử dụng. Theo một số phương án, đối tác dung hợp giúp biến thể Fc có thể được dán nhãn. Theo cách khác, theo một số phương án, đối tác dung hợp liên kết với trình tự cụ thể trên vectơ biểu hiện, làm cho đối tác dung hợp và biến thể Fc có thể được liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị với axit nucleic mã hóa chúng.

Theo một số phương án, khi đối tác dung hợp là gốc trị liệu, gốc trị liệu là, ví dụ, peptit, protein, kháng thể, siARN, hoặc phân tử nhỏ. Ví dụ không giới hạn của kháng thể trị liệu được ghép với biến thể Fc theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở kháng thể nhận diện CD47. Ví dụ không giới hạn về polypeptit trị liệu được ghép cặp với biến thể Fc theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polypeptit liên kết CD47, bao gồm polypeptit SIRP-α. Trong các ví dụ này, polypeptit liên kết CD47 được gắn hoặc được dung hợp với biến thể Fc theo sáng chế. Ví dụ về polypeptit liên kết CD47 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể kháng CD47 hoặc mảnh của nó, và phối tử của CD47 như SIRP-α hoặc mảnh của nó. Ví dụ khác về polypeptit liên kết CD47 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng có trong tự nhiên của SIRP-α cũng như thể đột biến của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A. Theo một số phương án, các monome miền Fc là giống nhau (nghĩa là, đime đồng nhất). Theo một số phương án, các monome miền Fc là khác nhau (nghĩa là, đime khác loại). Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc trong đime miền Fc là vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A và

N297A. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc trong đime miền Fc là vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với C1q bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của thể dung hợp Fc IgG của người. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các monome miền Fc trong đime miền Fc là vùng Fc IgG4 của người chứa các đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với vùng Fc IgG4 kiểu dại của người. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a và CD32b bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án, biến thể Fc liên kết với thụ thể Fcγ với K_D lớn hơn khoảng 5 x 10^{-6} M.

Theo một số phương án, biến thể Fc còn chứa polypeptit liên kết CD47. Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với dạng kiểu dại của vùng Fc IgG của người. Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở người.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết CD47 là polypeptit protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α chứa SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, EEELQX_1IQPDKSVLVAAGETATLRCTX_2TSLX_3PVGPIQWFRGAGPGRX_4LIYN QX_5EGX_6FPRVTTVSDX_7TKRNNMDFSIRIGX_8ITPADAGTYYCX_9KFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 51), trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là A hoặc I; X_3 là I hoặc F; X_4 là E hoặc V; X_5 là K hoặc R; X_6 là H hoặc P; X_7 là L hoặc T; X_8 là axit amin bất kỳ khác N; và X_9 là V hoặc I. Theo một số phương án, SIRP-α polypeptit gồm SIRP-α biến thể D1 trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là A hoặc I; X_3 là I hoặc F; X_4 là E; X_5 là K hoặc R; X_6 là H hoặc P; X_7 là L hoặc T; X_8 không phải là N; và X_9 là V.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa: SIRP-α biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 là miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên,

trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 của người với ái lực lớn hơn ít nhất 10 lần so với ái lực của miền D1 có trong tự nhiên; và monome miền Fc, trong đó monome miền Fc liên kết với polypeptit thứ hai chứa monome miền Fc thứ hai để tạo ra miền Fc, trong đó miền Fc có chức năng đáp ứng bị loại bỏ hoặc bị giảm. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α ái lực cao không có trong tự nhiên chứa đột biến axit amin ở gốc 80.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất SIRP-α biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ loài thứ nhất với K_D thấp hơn 250nM; và trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 từ loài thứ hai với K_D thấp hơn 250nM; và K_D đối với CD47 từ loài thứ nhất và K_D đối với CD47 từ loài thứ hai hơn kém nhau khoảng 100 lần; trong đó loài thứ nhất và loài thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: người, loài gặm nhấm, và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 của ít nhất 3 loài khác nhau. Theo một số phương án, động vật linh trưởng không phải người là khỉ cynomolgus.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa (a) miền D1 SIRP-α liên kết với CD47 của người với K_D thấp hơn 250nM; và (b) monome miền Fc liên kết với đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của miền D1 SIRP-α, trong đó polypeptit không gây ra bệnh thiếu máu cấp ở loài gặm nhấm và động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, polypeptit là biến thể không có trong tự nhiên của SIRP-α của người. Theo một số phương án, việc sử dụng polypeptit *in vivo* làm giảm hemoglobin xuống thấp hơn 50% trong tuần đầu tiên sau khi sử dụng. Theo một số phương án, việc sử dụng polypeptit ở người làm giảm hemoglobin xuống thấp hơn 50% trong tuần đầu tiên sau khi sử dụng. Theo một số phương án, polypeptit còn chứa ít nhất một biến thể Fc, trong đó biến thể Fc này chứa monome miền Fc được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A. Theo một số phương án, monome miền Fc là vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A. Theo một số phương án, monome miền Fc là vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A.

Cấu trúc SIRP-α theo sáng chế bao gồm miền SIRP-α hoặc biến thể của nó có đầu tận cùng C kết hợp với đầu tận cùng N của monome miền Fc bởi phần liên kết sử

dụng phương pháp di truyền hoặc hóa học truyền thống, ví dụ, liên hợp hóa học. Theo một số phương án, phần liên kết (ví dụ, vùng đệm) được cài vào giữa polypeptit và monome miền Fc. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được dung hợp với monome miền Fc không có khả năng tạo ra đime. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được dung hợp với monome miền Fc có khả năng tạo ra đime, ví dụ, đime khác loại, với monome miền Fc khác. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được dung hợp với monome miền Fc và protein dung hợp này tạo ra đime đồng nhất . Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được dung hợp với monome miền Fc thứ nhất và protein hoặc peptit (ví dụ, vùng biến đổi kháng thể) khác được dung hợp với monome miền Fc thứ hai. Theo một số phương án, miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó được kết hợp với monome miền Fc thứ nhất và protein trị liệu (ví dụ, xytokin, intơlơkin, kháng nguyên, steroit, chất chống viêm, hoặc chất điều hòa miễn dịch) được kết hợp với monome miền Fc thứ hai. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất và thứ hai tạo ra đime khác loại.

Không giới hạn ở những điều trên, theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, bất kỳ trong số các biến thể được nêu trong bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với polypeptit Fc hoặc polypeptit biến thể Fc, như monome miền Fc. Ví dụ về polypeptit chứa polypeptit SIRP-α biến thể D1 và polypeptit biến thể Fc được dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, SEQ ID NO: 96-137, 214, và 216 được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8. Polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với biến thể Fc

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
96	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

98	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN

	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS

	GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK

	NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS

	GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQK EGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSG AGTELSVRAKPSESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN

	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
131	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
132	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
133	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
134	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSAAAPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
136	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
137	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSG

	AGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
214	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
216	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Theo một số phương án, polypeptit chứa miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 8.

Theo một số phương án, polypeptit chứa miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 98-104, 107-113, 116-122, hoặc 135-137 trong bảng 8.

Theo một số phương án, polypeptit chứa (a) protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1, trong đó SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin, $EEX_1X_2QX_3IQPDKX_4VX_5VAAGEX_6X_7X_8LX_9CTX_{10}TSLX_{11}PVGPIQWFRGAGPX_1$ $_2RX_{13}LIYNQX_{14}X_{15}GX_{16}FPRVTTVSX_{17}X_{18}TX_{19}RX_{20}NMDFX_{21}IX_{22}IX_{23}X_{24}ITX_{25}A$ $DAGTYYCX_{26}KX_{27}RKGSPDX_{28}X_{29}EX_{30}KSGAGTELSVRX_{31}KPS$ (SEQ ID NO: 47), trong đó X_1 là E, hoặc G; X_2 là L, I, hoặc V; X_3 là V, L, hoặc I; X_4 là S, hoặc F; X_5 là L, hoặc S; X_6 là S, hoặc T; X_7 là A, hoặc V; X_8 là I, hoặc T; X_9 là H, R, hoặc L; X_{10} là A, V, I, hoặc L; X_{11} là I, T, S, hoặc F; X_{12} là A, hoặc G; X_{13} là E, V, hoặc L; X_{14} là K, hoặc R; X_{15} là E, hoặc Q; X_{16} là H, P, hoặc R; X_{17} là D, hoặc E; X_{18} là S, L, T, hoặc G; X_{19} là

K, hoặc R; X_{20} là E, hoặc N; X_{21} là S, hoặc P; X_{22} là S, hoặc R; X_{23} là S, hoặc G; X_{24} là axit amin bất kỳ; X_{25} là axit amin bất kỳ; X_{26} là V, hoặc I; X_{27} là F, L, hoặc V; X_{28} là D hoặc không có mặt; X_{29} là T, hoặc V; X_{30} là F, hoặc V; và X_{31} là A, hoặc G; và trong đó SIRP-α biến thể D1 có ít nhất hai phần thế axit amin so với miền D1 SIRP-α kiểu dại có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 1 đến 10; và (b) biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập là (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến N297A; (ii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, và G237A; (iii) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (iv) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến N297A; (v) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S và P331S; (vi) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S, và N297A; (vii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236; hoặc (viii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 trong đó SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 47; biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó một trong số các monome miền Fc trong đime miền Fc chứa vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A.

Đime hóa monome miền Fc

Theo một số phương án, polypeptit SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, bất kỳ trong số các biến thể được mô tả trong bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với monome miền Fc thứ nhất ở đầu tận cùng N hoặc ở đầu tận cùng C. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất không có khả năng tạo ra miền Fc hoặc đime. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất kết hợp với monome miền Fc thứ hai để tạo ra miền Fc hoặc đime. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất và thứ hai bao gồm phần thế axit amin thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại giữa các monome miền thứ nhất và thứ hai.

Theo một số phương án, mỗi trong số hai monome miền Fc trong miền Fc bao gồm phần thế axit amin thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại của hai monome. Theo một số phương án, cấu trúc SIRP-α được tạo ra, ví dụ, từ cấu trúc dưới phân tử thứ nhất bao gồm polypeptit SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với monome miền Fc thứ nhất

và cấu trúc dưới phân tử thứ hai bao gồm monome miền Fc thứ hai (ví dụ, không có polypeptit SIRP-α biến thể D1 hoặc polypeptit khác bất kỳ). Theo một số phương án, cấu trúc có SIRP-α biến thể D1 polypeptit liên kết với miền Fc (ví dụ, nhánh đơn). Theo một số phương án, cấu trúc có hai polypeptit SIRP-α biến thể D1 liên kết với miền Fc (ví dụ, nhánh kép). Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 500nM đặc biệt hữu ích trong cấu trúc nhánh kép. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 50nM đặc biệt hữu ích trong cấu trúc nhánh kép. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 5nM là hữu ích trong cấu trúc nhánh kép và cấu trúc nhánh đơn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 500pM là hữu ích trong cấu trúc nhánh kép và cấu trúc nhánh đơn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 100pM là hữu ích trong cấu trúc nhánh kép và cấu trúc nhánh đơn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 50pM là hữu ích trong cấu trúc nhánh kép và cấu trúc nhánh đơn. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 có K_D bằng khoảng 10pM là hữu ích trong cấu trúc nhánh kép và cấu trúc nhánh đơn.

Theo một số phương án, việc đime hóa khác loại của monome miền Fc được thúc đẩy bằng cách đưa vào các phần thế khác nhau, nhưng tương thích, trong hai monome miền Fc, như cặp gốc "núm trong lỗ" và cặp gốc mang. Tương tác núm và lỗ ưu tiên sự tạo thành đime khác loại, trong khi tương tác núm-núm và lỗ-lỗ gây cản trở sự tạo ra đime đồng nhất do sự xung đột về mặt không gian và xóa các tương tác ưu tiên. Lỗ chỉ khoảng trống được tạo ra khi axit amin ban đầu trong protein được thay bằng axit amin khác có thể tích mạch bên nhỏ hơn. Núm chỉ chỗ nhô ra được tạo ra khi axit amin ban đầu trong protein được thay bằng axit amin khác có thể tích mạch bên lớn hơn. Ví dụ, theo một số phương án, axit amin được thay nằm trong miền không đổi kháng thể CH3 của monome miền Fc và liên quan đến quá trình đime hóa hai monome miền Fc. Theo một số phương án, lỗ trong một miền không đổi kháng thể CH3 được tạo ra để chứa núm trong miền không đổi kháng thể CH3 khác, sao cho các axit amin núm và lỗ tác động để thúc đẩy hoặc ưu tiên sự đime hóa khác loại hai monome miền Fc. Theo một số phương án, lỗ trong một miền không đổi kháng thể CH3 được tạo ra để chứa tốt hơn axit amin ban đầu trong miền không đổi kháng thể CH3 khác. Theo một số phương án, núm trong một miền không đổi kháng thể CH3 được tạo ra để tạo thành các tương tác bổ sung với các axit amin ban đầu trong miền không đổi kháng thể CH3 khác.

Theo một số phương án, lỗ được tạo cấu trúc bằng cách thay axit amin có các mạch bên lớn hơn như tyrosin hoặc tryptophan bằng các axit amin có mạch bên nhỏ hơn như alanin, valin, hoặc threonin, ví dụ đột biến Y407V trong miền không đổi kháng thể CH3. Tương tự, theo một số phương án, núm được tạo cấu trúc bằng cách thay các axit amin có mạch bên nhỏ hơn bằng axit amin có mạch bên lớn hơn, ví dụ đột biến T366W trong miền không đổi kháng thể CH3. Theo một số phương án, một monome miền Fc bao gồm đột biến núm T366W và monome miền Fc khác bao gồm các đột biến lỗ T366S, L358A, và Y407V. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được dung hợp với monome miền Fc bao gồm đột biến núm T366W để hạn chế sự tạo thành đime đồng nhất núm-núm không mong muốn. Ví dụ về cặp axit amin núm-khớp-lỗ được bao gồm, mà không giới hạn, trong bảng 9 và ví dụ về các biến thể núm-khớp-lỗ Fc và thể dung hợp SIRP-α – Fc được đưa ra trong bảng 10.

Bảng 9. Cặp axit amin núm-khớp-lỗ

Monome miền Fc 1	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394S Y407A	T366W T394S
Monome miền Fc 2	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A

Bảng 10. Ví dụ về biến thể Fc và thể dung hợp SIRP-α – Fc

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL

	HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM

	TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ngoài chiến lược núm-khớp-lỗ, theo một số phương án, phương pháp điều hướng tĩnh điện cũng được sử dụng để kiểm soát quá trình đime hóa monome miền Fc. Điều hướng tĩnh điện chỉ việc sử dụng các tương tác tĩnh điện ưu tiên giữa các axit amin tích điện trái dấu trong peptit, miền protein, và protein để kiểm soát sự tạo thành các phân tử protein bậc cao hơn. Cụ thể, để kiểm soát quá trình đime hóa monome miền Fc sử dụng phương pháp điều hướng tĩnh điện, một hoặc nhiều gốc axit amin tạo ra bề mặt chung CH3-CH3 được thay bằng các gốc axit amin tích điện dương hoặc âm sao cho tương tác này trở nên ưa hoặc không ưa tĩnh điện hoặc tùy vào các axit amin tích điện cụ thể được đưa vào. Theo một số phương án, axit amin tích điện dương ở bề mặt chung, như lysin, arginin, hoặc histidin, được thay bằng axit amin tích điện âm như axit aspartic hoặc axit glutamic. Theo một số phương án, axit amin tích điện âm ở bề mặt chung được thay bằng axit amin tích điện dương. Theo một số phương án, các axit amin tích điện được đưa vào một trong số miền không đổi kháng thể CH3 tương tác, hoặc cả hai. Theo một số phương án, việc đưa các axit amin tích điện vào miền không đổi kháng thể CH3 tương tác của hai monome miền Fc thúc đẩy sự tạo thành chọn lọc các đime khác loại của monome miền Fc khi được kiểm soát bằng các tác dụng điều hướng tĩnh điện thu được từ tương tác giữa các axit amin đã tích điện. Ví dụ về các cặp axit amin điều hướng tĩnh điện được bao gồm, nhưng không giới hạn, trong bảng 11.

Bảng 11. Điều hướng tĩnh điện các cặp axit amin

Monome miền Fc 1	K409 D	K409 D	K409 E	K409 E	K392 D	K392 D	K392 E	K392 E	K409D K392D	K370E K409D K439E
Monome miền Fc 2	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399 K	D399 R	D399K D356K	D356K E357K D399K

Các phương pháp khác được sử dụng để kiểm soát quá trình đime hóa khác loại của monome miền Fc, đặc biệt là trong trường hợp tạo cấu trúc kháng thể đặc hiệu kép, là sẵn có.

Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất và monome miền Fc thứ hai mỗi loại bao gồm một hoặc nhiều phần thế axit amin sau đây: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, và K409I, so với trình tự của IgG1 của người.

Theo một số phương án, monome miền Fc chứa: (a) một trong số các phần thế axit amin sau đây so với IgG1 kiểu dại của người: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, hoặc K409I; hoặc (b) (i) đột biến N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (ii) đột biến L234A, L235A, và G237A so với vùng Fc IgG1 của người; (iii) đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (iv) đột biến N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (v) đột biến A330S và P331S so với vùng Fc IgG2 của người; (vi) đột biến A330S, P331S, và N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (vii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236 so với vùng Fc IgG4 của người; hoặc (viii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A so với vùng Fc IgG4 của người. Theo một số phương án monome miền Fc chứa: (a) một trong số các phần thế axit amin sau đây so với IgG1 kiểu dại của người: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T, hoặc K409I; và (b) còn chứa (i) đột biến N297A so với vùng Fc IgG1

của người; (ii) đột biến L234A, L235A, và G237A so với vùng Fc IgG1 của người; (iii) đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A so với vùng Fc IgG1 của người; (iv) đột biến N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (v) đột biến A330S và P331S so với vùng Fc IgG2 của người; (vi) đột biến A330S, P331S, và N297A so với vùng Fc IgG2 của người; (vii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236 so với vùng Fc IgG4 của người; hoặc (viii) đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A so với vùng Fc IgG4 của người.

Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất và thứ hai bao gồm các phần thế axit amin khác nhau. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất bao gồm T366W. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ hai bao gồm T366S, L368A, và Y407V. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất bao gồm D399K. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ hai bao gồm K409D.

IV. Albumin huyết thanh

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Việc dung hợp với albumin huyết thanh có thể cải thiện dược động học của các protein dược chất, và theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế, bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được nêu trong bản mô tả, được kết hợp với albumin huyết thanh.

Albumin huyết thanh là protein dạng hình cầu có nhiều trong máu động vật có vú. Albumin huyết thanh được sản sinh trong gan và có thể tạo nên khoảng một nửa protein huyết thanh. Nó ở dạng monome và tan trong máu. Một vài trong số các chức

năng quan trọng nhất của albumin huyết thanh bao gồm vận chuyển hormon, axit béo, và các protein khác trong cơ thể, đệm pH, và duy trì áp suất thẩm thấu cần để phân bố phù hợp các dịch thể giữa các mạch máu và mô trong cơ thể. Theo phương án ưu tiên, albumin huyết thanh là albumin huyết thanh (HSA) của người. Theo một số phương án, HSA được kết hợp với đầu tận cùng C của polypeptit theo sáng chế để tăng thời gian bán rã trong huyết thanh của polypeptit. Theo một số phương án, đầu tận cùng N của HSA được kết hợp với đầu tận cùng C của polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, HSA được kết hợp, trực tiếp hoặc thông qua phần liên kết, với đầu tận cùng C của polypeptit. Theo một số phương án, HSA được kết hợp, trực tiếp hoặc thông qua phần liên kết, với đầu tận cùng N của polypeptit.

Theo một số phương án, albumin huyết thanh của người chứa trình tự các axit amin (aa) 25-609 được nêu trong UniProt ID NO: P02768 (SEQ ID NO: 12) như được thể hiện trong bảng 12. Theo một số phương án, HSA kết hợp với SIRP-α biến thể D1 ái lực cao (ví dụ, SIRP-α biến thể D1 bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) bao gồm các axit amin 25-609 (SEQ ID NO: 12) của trình tự được nêu trong UniProt ID NO: P02768. Theo một số phương án, HSA bao gồm các phần thế C34S hoặc K573P, so với SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, HSA bao gồm các phần thế C34S và K573P, so với SEQ ID NO: 12.

Bảng 12. Trình tự của HSA

SEQ ID NO:	**Mô tả**	**Trình tự axit amin**
12	UniProt ID NO: P02768, AA 25-609	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF GDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGE RAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES KDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLV EEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVP QVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRR PCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV EKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

Theo một số phương án, albumin huyết thanh được dung hợp gen với polypeptit theo sáng chế hoặc kết hợp với polypeptit thông qua phương pháp hóa học, ví dụ, liên hợp hóa học. Theo một số phương án, vùng đệm được cài vào giữa polypeptit và HSA. Một số ví dụ về vùng đệm được mô tả chi tiết đâu đó trong bản mô tả. Theo một số phương án, vùng đệm là A hoặc AAAL. Theo một số phương án, thể dung hợp của HSA trong polypeptit theo sáng chế dẫn đến sự lưu lại của polypeptit được kéo dài cũng như sự tăng thời gian bán rã.

Polypeptit chứa polypeptit SIRP-α biến thể D1 và HAS dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, SEQ ID NO: 150-159 được đưa ra trong bảng 13.

Bảng 13. Polypeptit chứa biến thể SIRP-α được dung hợp với HSA

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
150	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
151	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFE DHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM ADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTK VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAE VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCEL FEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

152	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQR QGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
153	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ RQGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFE DHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM ADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTK VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAE VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCEL FEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
154	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSG AGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDH VKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMAD CCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKAS SAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHT ECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
155	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFE DHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM ADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEG

	KASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTK VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAE VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCEL FEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
156	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
157	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
158	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET

	YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
159	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRE GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKS GAGTELSVRAKPSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với biến thể bất kỳ được đưa ra trong bảng 13.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao có độ đồng nhất trình tự ít nhất 85% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) với SEQ ID NO: 154, 155, và 159 trong bảng 13.

V. Peptit liên kết albumin

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin khác so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và

N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Việc liên kết với protein huyết thanh có thể cải thiện dược động học của các protein dược chất, và cụ thể, theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được dung hợp với peptit hoặc protein liên kết protein huyết thanh.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "peptit liên kết albumin" chỉ trình tự axit amin có khoảng từ 12 đến 16 axit amin có ái lực đối với và chức năng liên kết protein albumin huyết thanh. Theo một số phương án, peptit liên kết albumin có nguồn gốc từ người, chuột nhắt, hoặc chuột.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao (ví dụ, biến thể bất kỳ được đưa ra trong bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với peptit liên kết albumin thể hiện hoạt tính liên kết với albumin huyết thanh để tăng thời gian bán rã của polypeptit. Nhiều peptit liên kết albumin khác nhau có thể được sử dụng trong các phương pháp và chế phẩm đã nêu trong bản mô tả là sẵn có. Theo một số phương án, peptit liên kết albumin bao gồm trình tự DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 160). Theo một số phương án, peptit liên kết albumin được dung hợp về mặt di truyền với polypeptit theo sáng chế hoặc được gắn với polypeptit thông qua các phương pháp hóa học, ví dụ, liên hợp hóa học.

Theo một số phương án, phần liên kết (ví dụ, vùng đệm) được cài vào giữa polypeptit và peptit liên kết albumin để cho phép độ linh động về cấu trúc và không gian bổ sung của protein dung hợp. Phần liên kết (ví dụ, vùng đệm) cụ thể và trình tự axit amin của chúng được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả. Theo một số phương án, peptit liên kết albumin được dung hợp với đầu tận N hoặc đầu tận C của polypeptit theo sáng chế. Theo một ví dụ, đầu tận cùng N của peptit liên kết albumin được dung hợp trực tiếp với đầu tận cùng C của polypeptit theo sáng chế thông qua liên kết peptit. Theo ví dụ khác, đầu tận cùng C của peptit liên kết albumin được dung hợp trực tiếp với đầu tận cùng N của polypeptit theo sáng chế thông qua liên kết peptit. Theo một số phương án, thể dung hợp của peptit liên kết albumin với polypeptit theo sáng chế dẫn đến sự lưu lại của polypeptit được kéo dài thông qua liên kết của nó với albumin huyết thanh.

VI. Polyme polyetylen glycol (PEG)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với SIRP-α miền D1 kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc này chứa Fc miền đime có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, polypeptit bao gồm miền D1 SIRP-α ái lực cao (ví dụ, biến thể bất kỳ được đưa ra trong bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với polyme (ví dụ, polyetylen glycol, PEG). Theo một số phương án, việc gắn polyme với protein dược chất "che chắn" protein dược chất trước hệ miễn dịch của vật chủ. Ngoài ra, theo một số phương án, các polyme nhất định, như polyme ưa nước, cung cấp tính tan trong nước cho protein kỵ nước và thuốc. Ví dụ, theo một số phương án, các polyme như vậy bao gồm PEG, mạch axit polysialic, và phân tử mạch PAS. Theo một số phương án, polyme như PEG, được gắn cộng hóa trị với phần thế hoặc bổ sung xystein trong polypeptit. Theo một số phương án, phần thế xystein trong polypeptit là I7C, A16C, S20C, T20C, A45C, G45C, G79C, S79C, hoặc A84C, so với trình tự theo trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong bảng 2, 5, và 6. Theo một số phương án, phần bổ sung gốc xystein vào polypeptit được đưa vào sử dụng phương pháp tổng hợp peptit, biến đổi gen, tách dòng phân tử, hoặc kết hợp bất kỳ của các phương pháp này. Theo một số phương án, polyme, ví dụ PEG, được gắn với gốc xystein sử dụng thể liên hợp xystein-maleimit. Theo một số phương án, polyme như PEG, được gắn cộng hóa trị với polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao ở đầu tận cùng N hoặc C hoặc ở vị trí bên trong, sử dụng phương pháp hóa học truyền thống như liên hợp hóa học.

VII. Cấu trúc đặc hiệu kép

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit

amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, polypeptit có SIRP-α biến thể D1 ái lực cao (ví dụ, bất kỳ trong số các biến thể nêu trong bảng 2, 5, và 6) chứa cấu trúc đặc hiệu kép. Cấu trúc đặc hiệu kép chỉ cấu trúc có hai miền tương tác mục tiêu. Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép bao gồm miền Fc và hai miền tương tác mục tiêu: (1) miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó (ví dụ, bất kỳ trong số các biến thể nêu trong các bảng 2, 5, và 6) và (2) miền biến đổi của kháng thể. Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai. Theo một số phương án, polypeptit thứ nhất có công thức A-L-B, trong đó A bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó, L là phần liên kết, và B bao gồm monome miền Fc thứ nhất. Theo một số phương án, polypeptit thứ hai có công thức A'-L'-B', trong đó A' bao gồm miền biến đổi của kháng thể, L' là phần liên kết; và B' bao gồm monome miền Fc thứ hai. Theo một số phương án, chiều của polypeptit thứ nhất và thứ hai lần lượt là B-L-A và B'-L'-A'. Theo một số phương án, monome miền Fc thứ nhất và thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc trong cấu trúc đặc hiệu kép. Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép là trong số các isotyp kháng thể globulin miễn dịch bất kỳ (ví dụ, IgG, IgE, IgM, IgA, và IgD). Biến thể của miền D1 SIRP-α bao gồm miền D1 của SIRP-α kiểu dại của người và một hoặc nhiều phần thế axit amin so với miền D1 kiểu dại (ví dụ, SIRP-α biến thể D1 bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6). Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 liên kết với CD47 với ái lực liên kết cao hơn so với miền D1 SIRP-α kiểu dại của người. Theo một số phương án, kháng thể miền biến đổi trong cấu trúc đặc hiệu kép nhắm đích tế bào kháng nguyên (ví dụ, tế bào kháng nguyên trên tế bào ung thư).

Kháng thể miền biến đổi chỉ các phần chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin của vùng xác định tính bổ trợ (CDR, ví dụ, CDR L1, CDR L2,

CDR L3, CDR H1, CDR H2, và CDR H3) và vùng khung (FR). Miền biến đổi của kháng thể có thể đem lại cho kháng thể khả năng liên kết với kháng nguyên cụ thể. Nhiều phân tử miền biến đổi của kháng thể khác có thể được tạo cấu trúc. Theo một số phương án, phân tử miền biến đổi của kháng thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Fv chuỗi đơn.

Theo một số phương án, miền biến đổi của kháng thể trong cấu trúc đặc hiệu kép nhắm đích tế bào kháng nguyên (ví dụ, tế bào kháng nguyên trên tế bào ung thư hoặc trên tế bào miễn dịch). Một số protein được biểu hiện ở mức độ cao trong tế bào ung thư hơn là trong tế bào không ung thư. Ví dụ, kháng nguyên ung thư là protein được biểu hiện ưu tiên bởi tế bào ung thư (ví dụ, nó được biểu hiện ở mức độ cao trên các tế bào ung thư hơn là trên các tế bào không ung thư) và trong một số trường hợp nó được biểu hiện duy nhất bởi tế bào ung thư. Theo một số phương án, protein, ví dụ, protein được biểu hiện bởi tế bào ung thư, được nhắm đích bởi miền biến đổi của kháng thể tạo nên miền Fc với miền SIRP-α ái lực cao hoặc biến thể của nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở: 5T4, AGS-16, ALK1, ANG-2, B7-H3, B7-H4, c-fms, c-Met, CA6, CD123, CD19, CD20, CD22, EpCAM, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CD74, CD79b, CD98, CEA, CEACAM5, CLDN18.2, CLDN6, CS1, CXCR4, DLL-4, EGFR, EGP-1, ENPP3, EphA3, ETBR, FGFR2, fibronectin, FR-alpha, GCC, GD2, glypican-3, GPNMB, HER-2, HER3, HLA-DR, ICAM-1, IGF-1R, IL-3R, LIV-1, mesothelin, MUC16, MUC1, NaPi2b, Nectin-4, Notch 2, Notch 1, PD-L1, PD-L2, PDGFR-a, PS, PSMA, SLTRK6, STEAP1, TEM1 , VEGFR, CD25, CD27L, DKK-1, hoặc CSF-1R. Theo một số phương án, miền biến đổi của kháng thể trong cấu trúc đặc hiệu kép không được thiết kế để liên kết với protein của người.

Theo một số phương án, mỗi trong số các monome miền Fc thứ nhất và thứ hai trong miền Fc của cấu trúc đặc hiệu kép bao gồm một hoặc nhiều phần thế axit amin thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại của monome miền Fc thứ nhất và thứ hai. Phương pháp thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại của monome miền Fc được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả, xem, ví dụ, chiến lược núm-khớp-lỗ và chiến lược điều hướng tĩnh điện.

Theo một số phương án, miền Fc của cấu trúc đặc hiệu kép được gây đột biến để mất đi một hoặc nhiều chức năng đáp ứng, cụ thể là "miền Fc chết". Theo một số phương án, miền Fc của cấu trúc đặc hiệu kép là từ kháng thể IgG1 và bao gồm phần thế axit

amin L14A, L15A, và G17A, so với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 161 (bảng 14) để giảm tương tác hoặc sự liên kết giữa miền Fc và thụ thể Fcγ. Theo một số phương án, monome miền Fc là từ kháng thể IgG1 và bao gồm một hoặc nhiều trong số các phần thế axit amin L234A, L235A, G237A, và N297A (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat et al., 1991). Theo một số phương án, biến thể Fc được nêu trong bản mô tả được glycosyl hóa ít nhất hoặc có mức glycosyl hóa giảm. Theo một số phương án, việc khử glycosyl được thực hiện bằng đột biến của N297A, hoặc bằng cách gây đột biến N297 thành axit amin bất kỳ không phải là N (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat, et al. (1991)). Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép được thiết kế sao cho nó ưu tiên liên kết với protein (ví dụ, thụ thể như thụ thể Fc) được biểu hiện bởi các kiểu tế bào khác nhau. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng phần thế axit amin ở miền bản lề, miền không đổi (ví dụ, miền không đổi CH2 và CH3), hoặc miền bản lề và miền không đổi của kháng thể có thể thay đổi hiệu quả ái lực liên kết của kháng thể đối với thụ thể cụ thể (ví dụ, thụ thể Fc) được biểu hiện trên các kiểu tế bào khác nhau (ví dụ, tế bào T điều tiết và tế bào T thực hiện). IgG2 có phần thế axit amin A111S và P112S (so với SEQ ID NO: 162, bảng 14) thể hiện liên kết với FcγRIIIa 131 H giảm đáng kể so với kiểu dại IgG2. Theo một số phương án, biến thể Fc theo sáng chế được glycosyl hóa ít nhất hoặc có mức glycosyl hóa giảm. Theo một số phương án, việc khử glycosyl hóa được thực hiện bằng đột biến của N297A, hoặc bằng cách gây đột biến N297 thành axit amin bất kỳ không phải là N (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat, et al. (1991)). Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép bao gồm miền Fc của phân lớp IgG2 hoặc IgG4. Theo một số phương án, cấu trúc đặc hiệu kép bao gồm miền Fc của phân lớp IgG2 bao gồm phần thế axit amin A111S và P112S, so với SEQ ID NO: 162 (bảng 14). Theo một số phương án, biến thể Fc chứa trình tự Fc IgG2 của người chứa một hoặc nhiều phần thế axit amin A330S, P331S và N297A (như được chỉ định theo hệ thống đánh số EU theo Kabat, et al. (1991)).

Bảng 14. Trình tự axit amin IgG

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
161	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

162	ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ví dụ về cấu trúc SIRP-α chứa miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp với monome miền Fc thứ nhất bởi phần liên kết và monome miền Fc thứ hai, trong đó monome miền Fc thứ nhất và thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc được thể hiện trên FIG.1. Theo một số phương án, không có protein hoặc miền biến đổi của kháng thể gắn vào Fc monome thứ hai. Theo một số phương án, cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp với monome miền Fc thứ nhất bởi phần liên kết và miền biến đổi của kháng thể kết hợp với monome miền Fc thứ hai bởi phần liên kết, trong đó monome miền Fc thứ nhất và thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc (như được thể hiện trên FIG.2). Theo một số phương án, cấu trúc SIRP-α bao gồm miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp với monome miền Fc thứ nhất bởi phần liên kết và protein trị liệu (ví dụ, xytokin, intơlơkin, kháng nguyên, steroit, chất chống viêm, hoặc chất điều hòa miễn dịch) kết hợp với monome miền Fc thứ hai bởi phần liên kết, trong đó monome miền Fc thứ nhất và thứ hai kết hợp để tạo ra miền Fc (như được thể hiện trên FIG.3). Theo một số phương án, mỗi trong số hai monome miền Fc trong miền Fc của cấu trúc SIRP-α được mô tả trước đó (ví dụ, cấu trúc SIRP-α như được thể hiện trên các FIG.1-3), bao gồm phần thế axit amin thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại của hai monome. Các chiến lược khác nhau (ví dụ, chiến lược núm-khớp-lỗ, chiến lược điều hướng tĩnh điện) và phần thế axit amin miền Fc thúc đẩy quá trình đime hóa khác loại của hai monome miền Fc được mô tả chi tiết trong bản mô tả. Ví dụ, FIG.4A minh họa cấu trúc SIRP-α có miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp với monome miền Fc bao gồm các đột biến núm, ví dụ, T366W, để hạn chế sự tạo ra đime đồng nhất núm-núm không mong muốn. FIG.4B minh họa cấu trúc SIRP-α có miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp với monome miền Fc bao gồm các đột biến lỗ, ví dụ, T366S, L358A, và Y407V. Theo một số phương án, các chiến lược đime hóa khác loại miền Fc được áp dụng cho các miền Fc trong cấu trúc được mô tả trên FIG.2 và 3. Theo một số phương án, cấu trúc SIRP-α bao gồm protein dung hợp của miền D1 SIRP-α hoặc biến thể của nó kết hợp

với monome miền Fc (như được thể hiện trên FIG.5A). Theo một số phương án, protein dung hợp này tạo ra đime đồng nhất (như được thể hiện trên FIG.5B).

Biến thể Fc theo sáng chế ghép cặp với đối tác dung hợp tốt hơn là thể hiện liên kết với ít nhất một trong số các thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 bị giảm hoặc bị loại bỏ so với cấu trúc polypeptit tương tự chứa vùng Fc kháng thể tự nhiên hoặc kiểu dại (không được gây đột biến). Trong một số trường hợp, biến thể Fc hoặc đối tác dung hợp được nêu trong bản mô tả thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 bị giảm hoặc bị loại bỏ.

Theo một số phương án, biến thể Fc theo sáng chế ghép cặp với đối tác dung hợp thể hiện liên kết với thành phần bổ thể C1q và CDC giảm so với cấu trúc polypeptit tương tự chứa vùng Fc tự nhiên hoặc kiểu dại (không được gây đột biến). Trong một số trường hợp, biến thể Fc thể hiện tỷ lệ giảm liên kết C1q ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại. Trong một số trường hợp, biến thể Fc thể hiện CDC giảm so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc tự nhiên hoặc kiểu dại (không được gây đột biến). Theo một số phương án, biến thể Fc thể hiện tỷ lệ giảm CDC ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn so với cấu trúc polypeptit chứa vùng Fc kiểu dại.

VIII. Phần liên kết

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc này chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo phần bộc lộ của sáng chế, phần liên kết được sử dụng để mô tả liên kết hoặc đoạn nối giữa các polypeptit hoặc miền protein hoặc các gốc không protein đi kèm. Theo một số phương án, phần liên kết là liên kết hoặc đoạn nối giữa monome miền Fc, peptit liên kết albumin, hoặc HSA, và SIRP-α biến thể D1 ái lực cao. Theo một số phương án, phần liên kết nối đầu tận cùng C của SIRP-α biến thể D1 và đầu tận cùng N của monome miền Fc, peptit liên kết albumin, hoặc HSA, sao cho hai polypeptit được kết hợp với nhau theo dãy tiếp đôi.

Theo một số phương án, phần liên kết là liên kết cộng hóa trị đơn, ví dụ, liên kết peptit, polyme tổng hợp như polyme polyetylen glycol (PEG), hoặc loại liên kết bất kỳ được tạo ra từ phản ứng hóa học, ví dụ sự liên hợp hóa học. Khi phần liên kết là liên kết peptit, theo một số phương án, nhóm axit carboxylic ở đầu tận cùng C của một miền protein phản ứng với nhóm amin ở đầu tận cùng N của miền protein khác trong phản ứng ngưng tụ để tạo ra liên kết peptit. Theo một số phương án, liên kết peptit được tạo ra từ phương pháp tổng hợp thông qua phản ứng hóa học hữu cơ truyền thống, hoặc bằng cách sản sinh tự nhiên từ tế bào chủ, trong đó phân tử axit nucleic mã hóa trình tự ADN của cả hai protein (ví dụ, monome miền Fc và SIRP-α biến thể D1 ái lực cao) trong dãy tiếp đôi có thể được phiên mã và dịch mã trực tiếp thành polypeptit kề nhau mã hóa cả hai protein bởi bộ máy phân tử cần thiết (ví dụ, ADN polymeaza và ribosom) trong tế bào chủ.

Khi phần liên kết là polyme tổng hợp (ví dụ, polyme PEG), theo một số phương án, polyme này được tạo chức bằng nhóm chức hóa học có tính phản ứng ở mỗi đầu để phản ứng với các axit amin đầu tận cùng ở đầu nối của hai protein.

Khi phần liên kết (trừ liên kết peptit nêu trên) được tạo ra từ phản ứng hóa học, theo một số phương án, các nhóm chức hóa học (ví dụ, amin, axit carboxylic, este, azit, hoặc các nhóm chức khác), lần lượt được gắn theo cách tổng hợp vào đầu tận cùng C của một protein và đầu tận cùng N của một protein khác. Theo một số phương án, hai nhóm chức sau đó phản ứng qua phương thức tổng hợp hóa học để tạo ra liên kết hóa học, từ đó nối hai protein với nhau.

Vùng đệm

Theo sáng chế, theo một số phương án, phần liên kết giữa monome miền Fc, peptit liên kết albumin, hoặc HSA, và polypeptit theo sáng chế, là vùng đệm axit amin

bao gồm khoảng 1-200 axit amin. Vùng đệm peptit thích hợp bao gồm phần liên kết peptit chứa các gốc axit amin linh động như glyxin và serin. Ví dụ về trình tự phần liên kết được nêu trong bảng 15. Theo một số phương án, vùng đệm chứa các môtip, ví dụ, nhiều hoặc các môtip lặp lại, của GS, GG, GGS, GGG, GGGGS (SEQ ID NO: 163), GGSG (SEQ ID NO: 164), hoặc SGGG (SEQ ID NO: 165). Theo một số phương án, vùng đệm chứa từ 2 đến 12 axit amin bao gồm các môtip của GS, ví dụ, GS, GSGS (SEQ ID NO: 166), GSGSGS (SEQ ID NO: 167), GSGSGSGS (SEQ ID NO: 168), GSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 169), hoặc GSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 170). Theo một số phương án, vùng đệm chứa từ 3 đến 12 axit amin bao gồm các môtip của GGS, ví dụ, GGS, GGSGGS (SEQ ID NO: 171), GGSGGSGGS (SEQ ID NO: 172), và GGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 173). Theo một số phương án, vùng đệm chứa từ 4 đến 12 axit amin bao gồm các môtip của GGSG (SEQ ID NO: 164), ví dụ, GGSG (SEQ ID NO: 164), GGSGGGSG (SEQ ID NO: 174), hoặc GGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO: 175). Theo một số phương án, vùng đệm chứa các môtip của GGGGS (SEQ ID NO: 163), ví dụ, GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 176). Theo một số phương án, vùng đệm chứa axit amin khác glyxin và serin, ví dụ, AAS (SEQ ID NO: 177), AAAL (SEQ ID NO: 178), AAAK (SEQ ID NO: 179), AAAR (SEQ ID NO: 180), EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 181), GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO: 182), AEAAAKEAAAKA (SEQ ID NO: 183), KESGSVSSEQLAQFRSLD (SEQ ID NO: 184), GGGGAGGGG (SEQ ID NO: 185), GENLYFQSGG (SEQ ID NO: 186), SACYCELS (SEQ ID NO: 187), RSIAT (SEQ ID NO: 188), RPACKIPNDLKQKVMNH (SEQ ID NO: 189), GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG (SEQ ID NO: 190), AAANSSIDLISVPVDSR (SEQ ID NO: 191), hoặc GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS (SEQ ID NO: 192).

Theo một số phương án, vùng đệm chứa các môtip, ví dụ, nhiều hoặc các môtip lặp lại, của EAAAK (SEQ ID NO: 193). Theo một số phương án, vùng đệm chứa các môtip, ví dụ, nhiều hoặc các môtip lặp lại, của trình tự giàu prolin như (XP)n, trong đó X là axit amin bất kỳ (ví dụ, A, K, hoặc E) và n nằm trong khoảng từ 1 đến 5, và PAPAP (SEQ ID NO: 194).

Bảng 15. Trình tự phần liên kết

SEQ ID NO:	Trình tự axit amin
163	GGGGS
164	GGSG
165	SGGG
166	GSGS
167	GSGSGS
168	GSGSGSGS
169	GSGSGSGSGS
170	GSGSGSGSGSGS
171	GGSGGS
172	GGSGGSGGS
173	GGSGGSGGSGGS
174	GGSGGGSG
175	GGSGGGSGGGSG
176	GGGGSGGGGSGGGGS
177	AAS
178	AAAL
179	AAAK
180	AAAR
181	EGKSSGSGSESKST
182	GSAGSAAGSGEF
183	AEAAAKEAAAKA
184	KESGSVSSEQLAQFRSLD
185	GGGGAGGGG
186	GENLYFQSGG
187	SACYCELS
188	RSIAT
189	RPACKIPNDLKQKVMNH
190	GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG
191	AAANSSIDLISVPVDSR
192	GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS
193	EAAAK

194	PAPAP

Theo một số phương án, độ dài của vùng đệm peptit và các axit amin sử dụng được điều chỉnh phụ thuộc vào hai protein liên quan và mức độ linh động mong muốn trong polypeptit dung hợp protein cuối cùng. Theo một số phương án, độ dài của vùng đệm được điều chỉnh để đảm bảo sự gấp protein thích hợp và tránh sự tạo thành kết tụ. Theo một số phương án, vùng đệm như vùng đệm giữa HSA và polypeptit theo sáng chế, là A hoặc AAAL (SEQ ID NO: 178).

IX. Vectơ, tế bào chủ, và sản xuất protein

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được tạo ra từ tế bào chủ. Tế bào chủ chỉ phương tiện bao gồm các thành phần tế bào cần thiết, ví dụ, các cơ quan tế bào, cần biểu hiện polypeptit và polypeptit dung hợp được nêu trong bản mô tả từ axit nucleic tương ứng của chúng. Theo một số phương án, axit nucleic được bao gồm trong vectơ axit nucleic được đưa vào tế bào chủ bằng phương pháp biến nạp, chuyển nhiễm, xung điện, kết tủa canxi phosphat, vi tiêm trực tiếp, gây nhiễm, v.v. Theo một số phương án, việc lựa chọn vectơ axit nucleic phụ thuộc vào tế bào chủ được sử dụng. Theo một số phương án, tế bào chủ có nguồn gốc từ sinh vật nhân sơ (ví dụ, vi khuẩn) hoặc sinh vật nhân chuẩn (ví dụ, động vật có vú).

Theo một số phương án, polypeptit, ví dụ cấu trúc polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) và đối tác dung hợp như

biến thể Fc, HSA, và peptit liên kết albumin, được tạo ra bằng cách nuôi cấy tế bào chủ đã được biến nạp bằng axit nucleic, tốt hơn là vectơ biểu hiện, chứa axit nucleic mã hóa cấu trúc polypeptit (ví dụ, biến thể Fc, phần liên kết, và đối tác dung hợp) ở các điều kiện thích hợp để cảm ứng hoặc gây ra sự biểu hiện của cấu trúc polypeptit. Theo một số phương án, các điều kiện thích hợp để biểu hiện thay đổi theo vectơ biểu hiện và tế bào chủ đã chọn. Theo một số phương án, nhiều loại tế bào chủ thích hợp được sử dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào động vật có vú, vi khuẩn, tế bào côn trùng, và nấm men. Ví dụ, nhiều dòng tế bào khác nhau được thấy là sử dụng theo sáng chế được mô tả trong danh mục dòng tế bào ATCC®, có sẵn trong Bộ sưu tập giống Hoa Kỳ (American Type Culture Collection). Theo một số phương án, biến thể Fc theo sáng chế được biểu hiện trong tế bào được tối ưu hóa không phải để glycosyl hóa protein được biểu hiện bởi tế bào này, hoặc bằng cách xử lý di truyền dòng tế bào hoặc cải biến các điều kiện nuôi cấy tế bào như bổ sung kifunensin hoặc bằng cách sử dụng vật chủ không glycosyl hóa tự nhiên như sinh vật nhân sơ (E. coli, v.v.), và trong một số trường hợp, việc cải biến trình tự glycosyl hóa trong Fc là không cần thiết.

Tạo cấu trúc vectơ axit nucleic và tế bào chủ

Trình tự nucleic axit mã hóa trình tự axit amin của polypeptit theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp khác nhau. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp gây đột biến qua trung gian oligonucleotit (hoặc nhằm vị trí) và gây đột biến PCR. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo sáng chế thu được bằng cách sử dụng các kỹ thuật chuẩn, ví dụ, tổng hợp gen. Theo cách khác, phân tử axit nucleic mã hóa miền D1 SIRP-α kiểu dại được gây đột biến để bao gồm phần thế axit amin cụ thể sử dụng các kỹ thuật chuẩn, ví dụ, kỹ thuật gây đột biến QuikChange™. Trong một số trường hợp, phân tử axit nucleic được tổng hợp bằng cách sử dụng chất tổng hợp nucleotit hoặc kỹ thuật PCR.

Theo một số phương án, axit nucleic mã hóa cấu trúc polypeptit, ví dụ cấu trúc polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) và đối tác dung hợp như biến thể Fc, HSA, và peptit liên kết albumin, được kết hợp vào vectơ biểu hiện để biểu hiện protein. Nhiều loại vectơ biểu hiện có thể được sử dụng để biểu hiện protein. Vectơ biểu hiện có thể bao gồm vectơ tự sao chép, ngoài nhiễm sắc thể hoặc vectơ kết hợp vào hệ gen vật chủ. Vectơ cũng có thể bao gồm nhiều thành phần hoặc yếu tố khác nhau. Ví dụ, theo một số phương án, các thành phần vectơ bao

gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự điều hòa phiên mã và dịch mã như trình tự gen khởi đầu, vị trí liên kết ribosom, trình tự tín hiệu, trình tự khởi đầu và kết thúc phiên mã, trình tự khởi đầu và kết thúc dịch mã, vùng không dịch mã 3' và 5' (UTR), và trình tự gen tăng cường hoặc gen hoạt hóa; nguồn gốc sao chép; gen đánh dấu chọn lọc; và trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit quan tâm, và trình tự kết thúc phiên mã. Theo một số phương án, vectơ biểu hiện chứa protein liên kết có điều khiển với trình tự điều khiển hoặc điều hòa, gen đánh dấu chọn lọc, đối tác dung hợp bất kỳ, các yếu tố bổ sung, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Thuật ngữ "liên kết có điều khiển" nghĩa là axit nucleic được đặt vào mối quan hệ chức năng với trình tự axit nucleic khác. Nhìn chung, các vectơ biểu hiện này bao gồm axit nucleic điều hòa phiên mã và dịch mã liên kết có điều khiển với axit nucleic mã hóa biến thể Fc, và đặc biệt thích hợp để tế bào chủ sử dụng biểu hiện protein này. Gen hoặc gen đánh dấu chọn lọc, như, nhưng không giới hạn ở, gen kháng kháng sinh hoặc gen protein phát huỳnh quang, có thể được sử dụng để lựa chọn tế bào chủ chứa vectơ biểu hiện, ví dụ bằng sự biểu hiện kháng sinh hoặc phát huỳnh quang. Nhiều gen chọn lọc khác nhau là có sẵn.

Theo một số phương án, các thành phần hoặc yếu tố của vectơ được tối ưu hóa sao cho vectơ biểu hiện tương thích với kiểu tế bào chủ. Vectơ biểu hiện được thấy là được sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vectơ giúp có thể biểu hiện protein ở tế bào động vật có vú, vi khuẩn, tế bào côn trùng, nấm men, và ở hệ *in vitro*.

Theo một số phương án, tế bào động vật có vú được sử dụng làm tế bào chủ để tạo ra các polypeptit theo sáng chế. Ví dụ về kiểu tế bào động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào thận phôi người (HEK) (ví dụ, HEK293, HEK 293F), tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), tế bào HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NS0, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NS0 (dòng tế bào u tủy của chuột không sản sinh nội sinh chuỗi globulin miễn dịch bất kỳ), CRL7O3O, và HsS78Bst. Theo một số phương án, tế bào E. coli được sử dụng làm tế bào chủ để tạo ra các polypeptit theo sáng chế. Ví dụ về các chủng E. coli bao gồm, nhưng không giới hạn ở, E. coli 294 (ATCC® 31,446), E. coli λ 1776 (ATCC® 31,537, E. coli BL21 (DE3) (ATCC® BAA-1025), và E. coli RV308 (ATCC® 31,608).

Các tế bào chủ khác nhau có các cơ chế đặc trưng và đặc hiệu để xử lý sau dịch mã và cải biến các sản phẩm protein (ví dụ, glycosyl hóa). Theo một số phương án, dòng

tế bào hoặc hệ vật chủ thích hợp được chọn để đảm bảo việc cải biến và xử lý chính xác polypeptit được biểu hiện. Khi vectơ được đưa vào tế bào chủ để sản xuất protein, tế bào chủ được nuôi trong môi trường dinh dưỡng thông thường được cải biến nếu thích hợp để cảm ứng gen khởi đầu, lựa chọn thể biến nạp, hoặc khuếch đại gen mã hóa trình tự mong muốn.

Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit, ví dụ cấu trúc polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) và đối tác dung hợp như biến thể Fc, HSA, và peptit liên kết albumin, được biểu hiện ở hệ biểu hiện của động vật có vú, bao gồm hệ biểu hiện trong đó cấu trúc biểu hiện được đưa vào tế bào động vật có vú bằng cách sử dụng virut như retrovirut hoặc adenovirut. Theo một số phương án, tế bào của người, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, hoặc động vật linh trưởng được sử dụng. Tế bào thích hợp còn bao gồm các tế bào nghiên cứu đã biết, bao gồm nhưng không giới hạn ở tế bào Jurkat T, tế bào NIH3T3, CHO, COS, và 293. Theo cách khác, theo một số phương án, protein được biểu hiện trong tế bào vi khuẩn. Hệ biểu hiện vi khuẩn là đã biết trong lĩnh vực này, và bao gồm Escherichia coli (E. coli), Bacillus subtilis, Streptococcus cremoris, và Streptococcus lividans. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc được đưa vào tế bào côn trùng như, nhưng không giới hạn ở, tế bào Sf9 và Sf21 hoặc tế bào nấm men như, nhưng không giới hạn ở, các sinh vật thuộc giống Saccharomyces, Pichia, Kluyveromyces, Hansenula và Yarrowia. Trong một số trường hợp, cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc được biểu hiện *in vitro* bằng cách sử dụng tế bào không có hệ dịch mã. Hệ dịch mã *in vitro* có nguồn gốc từ cả tế bào của sinh vật nhân sơ (ví dụ, E. coli) và sinh vật nhân chuẩn (ví dụ, mầm lúa mỳ, tế bào lưới của thỏ) là có sẵn và, theo một số phương án, được lựa chọn dựa vào mức độ biểu hiện và các đặc tính chức năng của protein quan tâm. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rằng, sự dịch mã *in vitro* là cần thiết đối với một số kỹ thuật biểu hiện, ví dụ biểu hiện ribosom. Ngoài ra, theo một số phương án, biến thể Fc được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hóa học như, nhưng không giới hạn ở, tổng hợp peptit pha lỏng và tổng hợp peptit pha rắn. Trong trường hợp dịch mã *in vitro* sử dụng hệ không glycosyl hóa như chất chiết vi khuẩn, Fc sẽ không được glycosyl hóa ngay cả trong sự có mặt của vị trí glycosyl hóa tự nhiên và do đó thu được sự bất hoạt Fc một cách tương đương.

Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit bao gồm các axit amin không tự nhiên, các chất tương tự axit amin, các chất mô phỏng axit amin, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng mà thực hiện chức năng theo cách tương tự với axit amin có trong tự nhiên. Các axit amin được mã hóa tự nhiên thường chỉ 20 axit amin thông thường (alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, và valin) và pyrolysin và selenoxystein. Các chất tương tự axit amin chỉ các hợp chất có cùng cấu trúc hóa học cơ bản như axit amin có trong tự nhiên, ví dụ, cacbon liên kết với hydro, nhóm carboxyl, nhóm amin, và nhóm R, như, homoserin, norleuxin, methionin sulfoxit, methionin metyl sulfoni. Theo một số phương án, các chất tương tự này có nhóm R cải biến (như, norleuxin) hoặc khung peptit cải biến, nhưng thường vẫn giữ lại cấu trúc hóa học cơ bản tương tự như axit amin có trong tự nhiên.

Sản xuất, thu hồi và tinh sạch protein

Theo một số phương án, tế bào chủ được sử dụng để sản xuất polypeptit theo sáng chế được cho phát triển trong môi trường thích hợp để nuôi cấy tế bào chủ chọn lọc. Ví dụ về môi trường thích hợp đối với tế bào chủ của động vật có vú bao gồm môi trường cần thiết tối thiểu (MEM), môi trường Eagle cải biến của Dulbecco (DMEM), môi trường biểu hiện Expi293™, DMEM có bổ sung huyết thanh thai bò (FBS), và RPMI-1640. Ví dụ về môi trường thích hợp đối với tế bào chủ vi khuẩn bao gồm canh Luria (LB) có các chất bổ sung cần thiết, như chất chọn lọc, ví dụ, ampixilin. Theo một số phương án, các tế bào chủ được nuôi cấy ở nhiệt độ thích hợp, như khoảng từ 20°C đến 39°C, ví dụ, khoảng từ 25°C đến 37°C, tốt hơn là 37°C, và hàm lượng CO_2, ví dụ nằm trong khoảng từ 5% đến 10%. Theo một số phương án, độ pH của môi trường nằm trong khoảng pH từ 6,8 đến 7,4, ví dụ, pH = 7,0, phụ thuộc chủ yếu vào sinh vật chủ. Nếu gen khởi đầu cảm ứng được sử dụng trong vectơ biểu hiện, sự biểu hiện protein có thể được cảm ứng ở các điều kiện thích hợp cho việc hoạt hóa gen khởi đầu.

Theo một số phương án, việc thu hồi protein bao gồm bước phá vỡ tế bào chủ, ví dụ bằng sốc thẩm thấu, nghiền bằng sóng siêu âm, hoặc dung giải tế bào. Khi tế bào bị phá vỡ, cặn tế bào được loại bỏ bằng phương pháp ly tâm hoặc lọc. Sau đó, các protein có thể được tinh sạch thêm. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế được tinh sạch bằng nhiều phương pháp tinh sạch protein khác nhau, ví dụ, bằng sắc ký (ví dụ, sắc ký trao đổi ion, sắc ký ái lực, và sắc ký cột loại trừ kích thước), ly tâm, độ tan chênh

lệch, hoặc bằng kỹ thuật chuẩn khác để tinh sạch protein. Ví dụ, theo một số phương án, protein được phân lập và tinh sạch bằng cột ái lực chọn lọc và kết hợp thích hợp như cột Protein A (ví dụ, sắc ký Protein A POROS) với sắc ký cột (ví dụ, sắc ký trao đổi cation POROS HS-50), lọc, siêu lọc, khử muối và thẩm tách. Theo một số phương án, polypeptit được kết hợp vào trình tự gen đánh dấu, như peptit để hỗ trợ việc tinh sạch. Ví dụ về trình tự axit amin gen đánh dấu là peptit hexa-histidin (His6-tag), có thể liên kết với cột ái lực agaroza được tạo chức niken với ái lực micromol. Theo cách khác, thẻ hemagglutinin "HA", tương ứng với epitop thu được từ protein hemagglutinin cúm có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế, ví dụ cấu trúc polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 (ví dụ, biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) và đối tác dung hợp như biến thể Fc, HSA, và peptit liên kết albumin, được tạo ra bởi tế bào của đối tượng (ví dụ, người), ví dụ, trong trường hợp liệu pháp gen, bằng cách sử dụng vectơ như vectơ virut (ví dụ, vectơ retrovirut, vectơ adenovirut, vectơ poxvirut (ví dụ, vectơ vaccinia virut, như Vaccinia Ankara cải biến (Modified Vaccinia Ankara-MVA)), vectơ virut kết hợp adeno, và vectơ alphavirut) chứa phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo sáng chế. Vectơ này, khi ở bên trong tế bào của đối tượng (ví dụ, bằng phương pháp biến nạp, chuyển nhiễm, xung điện, kết tủa canxi phosphat, vi tiêm trực tiếp, gây nhiễm, v.v.) có thể được sử dụng để biểu hiện polypeptit theo sáng chế. Trong một số trường hợp, polypeptit được tiết từ tế bào. Theo một số phương án, nếu việc điều trị bệnh hoặc rối loạn là kết quả mong muốn, không cần thêm tác động khác. Theo một số phương án, nếu việc gom protein là mong muốn, máu được gom từ đối tượng và protein được tinh sạch từ máu bằng nhiều phương pháp khác nhau.

X. Dược phẩm và chế phẩm

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền

Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Sáng chế bộc lộ dược phẩm bao gồm polypeptit được nêu trong bản mô tả, như polypeptit có SIRP-α biến thể D1 ái lực cao. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm polypeptit theo sáng chế làm protein trị liệu. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng kết hợp với các chất hoặc chế phẩm khác (ví dụ, chất trị liệu, chất sinh học, phân tử nhỏ, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng) trong liệu pháp. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất có hoạt tính trị liệu bổ sung, như ví dụ phân tử nhỏ, hợp chất hóa học hoặc hợp chất sinh học như các polynucleotit và polypeptit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, siARN, polypeptit ngắn, và kháng thể có hoạt tính trị liệu, tùy ý được bào chế theo công thức trong dược phẩm chứa polypeptit được nêu trong bản mô tả. Theo một số phương án, chế phẩm chứa cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được bào chế để bảo quản bằng cách trộn cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả có mức độ tinh khiết mong muốn với chất mang, tá dược hoặc chất làm ổn định dược dụng tùy ý ở dạng chế phẩm đông khô hoặc dung dịch gốc nước. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm phân tử axit nucleic (ADN hoặc ARN, ví dụ, mARN) mã hóa polypeptit theo sáng chế, hoặc vectơ chứa phân tử axit nucleic này.

Chất mang, tá dược, hoặc chất làm ổn định chấp nhận được trong dược phẩm tốt hơn là không độc với thể nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng. Theo một số phương án, chất mang, tá dược, và chất làm ổn định chấp nhận được bao gồm chất đệm như phosphat, xitrat, HEPES, TAE, và các axit hữu cơ khác; chất chống oxy hóa như axit ascorbic và methionin; chất bảo quản (ví dụ, hexamethoni clorua; octadecyldimetylbenzyl amoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, rượu butyl orbenzyl; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit phân tử lượng thấp (ví dụ, ít hơn khoảng 10 gốc); các protein như albumin huyết thanh của người, gelatin, dextran, và globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, histidin, và lysin; các monosacarit, disacarit, và các hydratcacbon như glucoza, manoza, sucroza, và sorbitol; chất tạo chelat như đường

EDTA như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các chất tạo ngọt và chất tạo hương vị khác; chất độn như xenluloza vi kết tinh, lactoza, tinh bột bắp và các loại tinh bột khác; chất liên kết; chất phụ gia; chất tạo màu; các ion đối tạo muối như natri; phức kim loại (ví dụ, phức Zn-protein); chất hoạt động bề mặt phi ion như TWEEN™, PLURONICS,™ và polyetylen glycol (PEG); hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa polypeptit được nêu trong bản mô tả ở dạng tan trong nước, như có mặt ở dạng muối dược dụng, nghĩa là bao gồm cả muối cộng axit và muối cộng bazơ. Thuật ngữ "muối cộng axit dược dụng" chỉ các muối vẫn giữ được hiệu quả sinh học của bazơ tự do và theo cách khác là không phải không mong muốn, được tạo ra từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự, và axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic và axit tương tự. Thuật ngữ "muối cộng bazơ dược dụng" bao gồm các muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ như muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và tương tự. Đặc biệt ưu tiên muối amoni, kali, natri, canxi, và magie. Các muối có nguồn gốc từ bazơ không độc hữu cơ dược dụng bao gồm muối amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin. Các chế phẩm được sử dụng để sử dụng *in vivo* tốt hơn nếu là vô trùng. Điều này có thể được thực hiện bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng hoặc các phương pháp khác.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng ngoài đường tiêu hóa ở dạng chế phẩm tiêm. Theo một số phương án, dược phẩm để tiêm được bào chế theo công thức sử dụng dung dịch hoặc chất lỏng dược dụng bất kỳ làm chất dẫn thuốc. Chất dẫn thuốc dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước vô trùng, nước muối sinh lý, và môi trường nuôi cấy tế bào (ví dụ, môi trường Eagle cải biến của Dulbecco (DMEM), môi trường Eagles cải biến α (α-MEM), và môi trường F-12). Nhiều phương pháp bào chế khác nhau là có sẵn.

Theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được bào chế theo công thức dưới dạng liposom miễn dịch. Liposom là nang nhỏ chứa nhiều loại lipit,

phospholipit hoặc chất hoạt động bề mặt khác nhau hữu dụng để phân phối chất trị liệu cho động vật có vú. Các liposom chứa kháng thể hoặc thể dung hợp Fc có thể thu được bằng nhiều phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, các thành phần của liposom được bố trí theo dạng hai lớp, tương tự với sự sắp xếp lipit của màng sinh học. Theo một số phương án, liposom được tạo ra bằng phương pháp làm bay hơi pha đảo với chế phẩm lipit chứa phosphatidylcholin, cholesterol và phosphatidyletanolamin thu được từ PEG (PEG-PE). Theo một số phương án, liposom được ép đùn qua bộ lọc có kích thước lỗ xác định để tạo ra các liposom có đường kính mong muốn. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu hoặc chất hoạt tính trị liệu khác tùy ý được chứa trong liposom.

Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả và chất hoạt tính trị liệu khác được bao gói trong viên vi nang được tạo ra bằng các phương pháp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kỹ thuật kết đám, polyme hóa bề mặt chung (ví dụ sử dụng hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin-viên vi nang, hoặc poly-(metylmetaxylat) viên vi nang), hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, liposom, vi cầu albumin, vi nhũ tương, hạt nano và viên nang nano), và nhũ tương lớn.

Theo một số phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài được bào chế. Ví dụ thích hợp của chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm chất nền bán thấm của polyme kỵ nước dạng rắn, chất nền này ở dạng vật phẩm có hình dáng, ví dụ, màng, hoặc viên vi nang. Ví dụ về chất nền giải phóng kéo dài bao gồm các polyeste, hydrogel (ví dụ poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc rượu poly(vinyl)), polylactit, copolyme của axit L-glutamic và gamma etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân hủy được, copolyme axit lactic-axit glycolic phân hủy được như LUPRON DEPOT™ (là các hạt vi cầu tiêm được chứa copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolid axetat), axit poly-D-(−)-3-hydroxybutyric, và ProLease® (có bán trên thị trường từ Alkermes), là hệ phân phối gốc vi cầu chứa các phân tử hoạt tính sinh học mong muốn được kết hợp vào chất nền của poly-DL-lactit-co-glycolit (PLG). Một số chế phẩm giải phóng kéo dài giúp có thể giải phóng phân tử trong vài tháng, ví dụ, từ một đến sáu tháng, trong khi các chế phẩm khác giải phóng dược chất theo sáng chế trong khoảng thời gian ngắn hơn, ví dụ, mấy ngày đến mấy tuần.

Theo một số phương án, nồng độ polypeptit được nêu trong bản mô tả trong dược phẩm thay đổi trong khoảng từ 0,1 đến 100% trọng lượng. Trong một số trường hợp,

nồng độ của polypeptit được nêu trong bản mô tả nằm trong khoảng từ 0,003 đến 1,0 mol. Trong một số trường hợp, nồng độ của polypeptit trong dược phẩm thay đổi trong khoảng từ 5 mg/mL đến 50 mg/mL (ví dụ, khoảng từ 10 mg/mL đến 40 mg/mL hoặc khoảng từ 20 mg/mL đến 30 mg/mL). Theo một số phương án, để điều trị cho bệnh nhân, liều cho hiệu quả điều trị của polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng. Thuật ngữ "liều cho hiệu quả điều trị" chỉ liều tạo ra tác dụng mà nó được dùng cho tác dụng này. Liều chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích của việc điều trị. Theo một số phương án, liều dùng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg thể trọng hoặc lớn hơn, ví dụ 0,1, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 hoặc 50 mg/kg thể trọng. Theo một số phương án, các điều chỉnh để phân hủy cấu trúc polypeptit, phân phối theo đường toàn thân so với khu trú, và tốc độ tổng hợp proteaza mới, cũng như tuổi tác, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng, tương tác thuốc và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh là cần thiết.

Theo một số phương án, hợp phần và chế phẩm được nêu trong bản mô tả được sử dụng cho đối tượng có nhu cầu. Theo một số phương án, việc sử dụng này được tiến hành *in vivo*. Theo một số phương án, việc sử dụng này được tiến hành *ex vivo*. Theo một số phương án, việc sử dụng dược phẩm chứa polypeptit được nêu trong bản mô tả, được tiến hành theo nhiều cách, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mũi, trong mắt, qua da, khu trú (ví dụ, gel, thuốc mỡ, nước xoa, kem, v.v.), trong màng bụng, trong cơ, trong phổi (ví dụ, công nghệ xông AERx® có bán trên thị trường từ Aradigm, hoặc hệ thống phân phối qua phổi Inhance™ có bán trên thị trường từ Inhale Therapeutics), qua âm đạo, ngoài đường tiêu hóa, qua trực tràng, hoặc trong mắt. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế theo công thức phụ thuộc vào cách đưa vào.

Theo một số phương án, dược phẩm dùng cho liệu pháp gen là trong chất pha loãng chấp nhận được, hoặc bao gồm chất nền giải phóng chậm trong đó chất dẫn thuốc phân phối gen được bao. Theo một số phương án, vectơ được sử dụng làm chất dẫn thuốc phân phối gen *in vivo* bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vectơ retrovirut, vectơ adenovirut, vectơ poxvirut (ví dụ, vectơ vaccinia virut, như Vaccinia Ankara cải biến), vectơ virut kết hợp adeno, và vectơ alphavirut.

XI. Con đường, liều dùng, và sử dụng

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm polypeptit theo sáng chế làm protein trị liệu được bào chế theo công thức để, ví dụ, sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng dưới da, sử dụng trong cơ, sử dụng trong động mạch, sử dụng trong tử cung, hoặc sử dụng trong màng bụng. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế theo công thức để sử dụng, hoặc được sử dụng qua đường miệng, mũi, xịt, sol khí, trực tràng, hoặc âm đạo. Đối với các chế phẩm tiêm được, nhiều chất mang có hiệu quả dược là có sẵn.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo sáng chế hoặc vectơ chứa phân tử axit nucleic được sử dụng bằng con đường phân phối gen. Nhiều phương pháp phân phối gen khác nhau là có sẵn. Theo một số phương án, vectơ được sử dụng trong việc phân phối gen và biểu hiện *in vivo* bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vectơ retrovirut, vectơ adenovirut, vectơ poxvirut (ví dụ, vectơ vaccinia virut, như Vaccinia Ankara cải biến (MVA)), vectơ virut kết hợp adeno, và vectơ alphavirut. Theo một số phương án, phân tử mARN mã hóa polypeptit theo sáng chế được dùng trực tiếp cho đối tượng.

Liều dùng của dược phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào các yếu tố bao gồm đường dùng, bệnh cần được điều trị, và đặc điểm sinh lý, ví dụ, tuổi, cân nặng, tình hình sức khỏe chung, của đối tượng. Theo một số phương án, lượng polypeptit theo sáng chế có trong liều đơn là lượng ngăn ngừa, trì hoãn, hoặc điều trị hiệu quả bệnh mà không gây ra độc tính đáng kể nào. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm

liều dùng polypeptit theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg/kg (ví dụ, 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, hoặc 500 mg/kg) và, theo phương án cụ thể hơn, từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg và, theo phương án cụ thể hơn, từ khoảng 1 đến khoảng 30 mg/kg. Theo một số phương án, liều dùng được chọn thích hợp bởi bác sĩ theo mức độ bệnh và các thông số khác của đối tượng.

Theo một số phương án, độc tính của chất trị liệu và polypeptit nêu trong bản mô tả được xác định bằng quy trình dược chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc các động vật thử nghiệm, ví dụ, bằng cách xác định LD_{50} (liều gây chết đến 50% quần thể) hoặc LD_{100} (liều gây chết đến 100% quần thể). Theo một số phương án, số liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào này và các nghiên cứu động vật được sử dụng trong việc bào chế theo công thức khoảng liều không gây độc để sử dụng ở người. Liều dùng của protein được nêu trong bản mô tả tốt hơn là nằm trong khoảng nồng độ tuần hoàn bao gồm liều hiệu quả với rất ít hoặc không có độc tính. Theo một số phương án, liều dùng được thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều được sử dụng và đường dùng được sử dụng. Theo một số phương án, chế phẩm chính xác, đường dùng và liều dùng được chọn bởi bác sĩ riêng theo tình trạng của bệnh nhân.

Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng theo cách tương thích với chế phẩm liều và ở lượng cho hiệu quả điều trị để cải thiện hoặc chữa trị các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng ở nhiều dạng liều dùng khác nhau, ví dụ, dạng liều dùng trong tĩnh mạch, dạng liều dùng dưới da, và dạng liều dùng qua đường miệng (ví dụ, dung dịch ăn được, viên nang giải phóng dược chất). Nhìn chung, protein trị liệu được định liều ở 0,1-100 mg/kg, ví dụ, 1-50 mg/kg. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm polypeptit theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng có nhu cầu, ví dụ, một hoặc nhiều lần (ví dụ, 1-10 lần hoặc nhiều hơn) hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng, một năm hai lần, hàng năm, hoặc khi cần thiết về y tế. Liều dùng có thể được cung cấp trong chế độ liều đơn hoặc đa liều. Theo một số phương án, thời gian giữa các lần sử dụng giảm đi khi tình trạng bệnh cải thiện hoặc tăng lên khi sức khỏe của bệnh nhân giảm sút.

XII. Phương pháp điều trị

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Theo một số phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bao gồm bước sử dụng polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm và phương pháp điều trị được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh và rối loạn liên quan đến SIRP-α hoặc hoạt tính CD47, như bệnh ung thư và bệnh miễn dịch (ví dụ, bệnh tự miễn và bệnh viêm nhiễm). Theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng cho đối tượng trong phương pháp làm tăng sự thực bào của tế bào mục tiêu (ví dụ, tế bào ung thư) ở đối tượng. Theo một số phương án, polypeptit được sử dụng cho đối tượng trong phương pháp để tiêu diệt các tế bào ung thư ở đối tượng. Theo một số phương án, polypeptit được sử dụng cho đối tượng trong phương pháp loại bỏ tế bào T điều tiết ở đối tượng. Theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng cho đối tượng trong phương pháp làm tăng sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước điều biến tương tác giữa SIRP-α và CD47 ở đối tượng. Theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng cho đối tượng trong phương pháp thay đổi đáp ứng miễn dịch (ví dụ, ức chế đáp ứng miễn dịch) ở đối tượng. Theo một số phương án, các phương pháp nêu trên được kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất

sự kết hợp của polypeptit (ví dụ, SIRP-α biến thể D1) và chất trị liệu thứ hai. Theo một số phương án, kết hợp này bao gồm polypeptit (ví dụ, SIRP-α biến thể D1) và chất trị liệu thứ hai, trong đó chất trị liệu thứ hai là kháng thể. Theo một số phương án, kết hợp này bao gồm SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể. Theo một số phương án, kết hợp này bao gồm polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể.

Theo một số phương án, các phương pháp nêu trên được sử dụng với các chiến lược điều trị bệnh trong đó việc sử dụng polypeptit là một tùy chọn trị liệu. Ví dụ không hạn chế về các sử dụng nêu trên bao gồm sử dụng kháng thể hoặc mảnh protein. Ví dụ, theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh protein được sử dụng kết hợp với polypeptit biến thể Fc theo sáng chế. Theo một số phương án, cấu trúc polypeptit theo sáng chế được sử dụng để cải thiện sự thực bào của các chất khác.

Phương pháp điều trị bao gồm bước cho đối tượng có bệnh (ví dụ, ung thư) sử dụng (i) polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 và tùy ý (ii) kháng thể. Theo một số phương án, trước khi điều trị bệnh (ví dụ, ung thư) ở đối tượng, trình tự axit amin của SIRP-α ở đối tượng được xác định, ví dụ, từ mỗi trong số hai alen mã hóa gen SIRP-α. Trong phương pháp điều trị này, trình tự axit amin của polypeptit SIRP-α trong mẫu sinh học từ đối tượng được xác định trước. Sau đó, đối tượng được cho sử dụng lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được sử dụng có cùng trình tự axit amin như của polypeptit SIRP-α trong mẫu sinh học của đối tượng, trừ việc đưa vào các thay đổi axit amin mà làm tăng ái lực polypeptit của SIRP-α với CD47. SIRP-α biến thể D1 ái lực cao trong polypeptit tốt hơn là có tính sinh miễn dịch tối thiểu ở đối tượng sau khi sử dụng polypeptit.

Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng ngoài polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, kháng thể được cùng sử dụng với polypeptit. Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng đồng thời, ví dụ trong dược phẩm có cả polypeptit và kháng thể. Theo cách khác, kháng thể được sử dụng trước hoặc sau khi sử dụng

polypeptit. Theo một số phương án, polypeptit và kháng thể được sử dụng gần như là đồng thời (ví dụ, trong một tuần, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ngày, 12, 6, 3, 2, 1 giờ so với nhau, hoặc gần như là đồng thời), sau đó sử dụng một mình kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng trước, sau đó sử dụng polypeptit và kháng thể gần như là đồng thời (nghĩa là, trong một tuần, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ngày, 12, 6, 3, 2, 1 giờ so với nhau, hoặc gần như là đồng thời).

Kháng thể được cùng sử dụng hoặc được cung cấp trong chế phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế, chỉ kháng thể nhắm đích tế bào, như tế bào ung thư hoặc tế bào của hệ miễn dịch, như tế bào T (ví dụ, tế bào T điều tiết). Kháng thể có thể là bất kỳ trong số các isotyp kháng thể globulin miễn dịch, ví dụ, IgG, IgE, IgM, IgA, hoặc IgD. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG1 của người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG2 của người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể isotyp IgG4 của người.

Thuật ngữ "kháng thể" trong bản mô tả được sử dụng với nghĩa rộng nhất và bao gồm nhiều cấu trúc kháng thể khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép), mảnh kháng thể, và protein giống kháng thể miễn là chúng thể hiện hoạt tính mong muốn. "Mảnh kháng thể" bao gồm phần kháng thể nguyên vẹn, tốt hơn là vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm mảnh Fab, Fab', F(ab')2, và Fv, diabody, kháng thể mạch thẳng, phân tử kháng thể mạch đơn, và kháng thể đa đặc hiệu. Kháng thể đơn dòng chỉ kháng thể thu được từ quần thể kháng thể về cơ bản đồng nhất, ví dụ, kháng thể riêng rẽ trong quần thể có cùng trình tự cơ sở trừ các đột biến có thể có trong tự nhiên có thể có mặt ở lượng rất nhỏ. Kháng thể đơn dòng có thể đặc hiệu cao và nhắm đến một vị trí kháng nguyên (ví dụ, epitop trên kháng nguyên ung thư). Ngược với chế phẩm kháng thể đa dòng thường bao gồm các kháng thể khác nhau nhắm đến các epitop khác nhau, mỗi kháng thể đơn dòng thường nhắm đến một epitop trên kháng nguyên. Dạng biến đổi "đơn dòng" chỉ ra đặc điểm của kháng thể là thu được từ quần thể kháng thể về cơ bản đồng nhất, và không được hiểu là cần việc tạo ra kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Theo một số phương án, kháng thể trong chế phẩm theo sáng chế gây ra sự thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) hoặc độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Ví dụ không giới hạn về bệnh được điều trị sử dụng các chiến lược này bao gồm ung thư như ung thư

máu, ví dụ bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp); các rối loạn miễn dịch (ví dụ, để tăng cường đáp ứng miễn dịch bị suy yếu hoặc giảm của đối tượng, hoặc theo cách khác là để hạn chế đáp ứng miễn dịch quá mức của đối tượng); và sự lây nhiễm tác nhân gây bệnh.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế đề bao gồm bước sử dụng polypeptit được nêu trong bản mô tả (ví dụ, SIRP-a biến thể D1) và kháng thể nhằm đích kháng nguyên ung thư. Theo một số phương án, kháng nguyên ung thư được nhằm đích bởi kháng thể hoặc protein giống kháng thể được phơi peptit thu được từ kháng nguyên đi kèm khối u nội bào (TAA) trong phức chất với phân tử kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) lớp I trên bề mặt (còn được biết là phức MHC/peptit). Ví dụ không giới hạn về các kháng nguyên ung thư này, ví dụ peptit trong phức với phân tử HLA được phơi trên bề mặt tế bào ung thư, được nhắm đích bởi kháng thể hoặc protein giống kháng thể trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm: NY-ESO-1/LAGE1, SSX-2, họ MAGE (MAGE-A3), gp100/pmel17, Melan-A/MART-1, gp75/TRP1, tyrosinaza, TRP2, CEA, PSA, TAG-72, thụ thể laminin chưa trưởng thành, MOK/RAGE-1, WT-1, Her2/neu, EphA3, SAP-1, BING-4, Ep-CAM, MUC1, PRAME, survivin, Mesothelin, BRCA1/2 (được gây đột biến), CDK4, CML66, MART-2, p53 (được gây đột biến), Ras (được gây đột biến), β-catenin (được gây đột biến), TGF-βRII (được gây đột biến), HPV E6, E7. Ví dụ về kháng thể này bao gồm ESK1 (WT-1), RL1B (Her2-E75), Pr20 (PRAME), và 3.2G1 (hCGβ).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể nhắm đích kháng nguyên ung thư. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể nhắm đích NY-ESO-1/LAGE1, SSX-2, họ MAGE (MAGE-A3), gp100/pmel17, Melan-A/MART-1, gp75/TRP1, tyrosinaza, TRP2, CEA, PSA, TAG-

72, thụ thể laminin chưa trưởng thành, MOK/RAGE-1, WT-1, Her2/neu, EphA3, SAP-1, BING-4, Ep-CAM, MUC1, PRAME, survivin, Mesothelin, BRCA1/2 (được gây đột biến), CDK4, CML66, MART-2, p53 (được gây đột biến), Ras (được gây đột biến), β-catenin (được gây đột biến), TGF-βRII (được gây đột biến), HPV E6, E7. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là ESK1 (WT-1), RL1B (Her2-E75), Pr20 (PRAME), và 3.2G1 (hCGβ).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể nhắm đích kháng nguyên ung thư. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể nhắm đích NY-ESO-1/LAGE1, SSX-2, họ MAGE (MAGE-A3), gp100/pmel17, Melan-A/MART-1, gp75/TRP1, tyrosinaza, TRP2, CEA, PSA, TAG-72, thụ thể laminin chưa trưởng thành, MOK/RAGE-1, WT-1, Her2/neu, EphA3, SAP-1, BING-4, Ep-CAM, MUC1, PRAME, survivin, Mesothelin, BRCA1/2 (được gây đột biến), CDK4, CML66, MART-2, p53 (được gây đột biến), Ras (được gây đột biến), β-catenin (được gây đột biến), TGF-βRII (được gây đột biến), HPV E6, E7. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là ESK1 (WT-1), RL1B (Her2-E75), Pr20 (PRAME), và 3.2G1 (hCGβ).

Theo một số phương án, kháng thể nhắm đích tế bào ung thư, ví dụ, bằng cách liên kết với protein được biểu hiện bởi tế bào ung thư. Một số protein được biểu hiện ở mức độ cao hơn trong tế bào ung thư so với trong tế bào không ung thư. Ví dụ, kháng nguyên ung thư là potein được biểu hiện ưu tiên bởi tế bào ung thư (ví dụ, nó được biểu hiện ở mức độ cao hơn trong tế bào ung thư so với trong tế bào không ung thư) và trong một số trường hợp nó được biểu hiện duy nhất bởi tế bào ung thư. Ví dụ không giới hạn về protein, ví dụ, protein được biểu hiện bởi tế bào ung thư, được nhắm đích bởi kháng

thể trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm: 4-1BB, 5T4, AGS-16, ALK1, ANG-2, B7-H3, B7-H4, c-fms, c-Met, CA6, CCR4, CD123, CD19, CD20, CD22, CD27, EpCAM, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CD74, CD79b, CD98, CEA, CEACAM5, CLDN18.2, CLDN6, CS1, CTLA-4, CXCR4, DLL-4, EGFR, EGP-1, ENPP3, EphA3, ETBR, FGFR2, fibronectin, FR-alpha, thụ thể Frizzled, GCC, GD2, glypican-3, GPNMB, HER-2, HER3, HLA-DR, ICAM-1, IGF-1 R, IL-3R, LAG-3, LIV-1, mesothelin, MUC16, MUC1, NaPi2b, Nectin-4, Notch 2, Notch 1, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, PDGFR-α, PS, PSMA, SLTRK6, STEAP1, TEM1, VEGFR, CD25, CD27L, DKK-1, CSF-1 R, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng kết hợp với chất ức chế điểm kiểm soát, như chất ức chế kháng thể của CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (ví dụ, nivolumab, Pidilizumab, MK3475 còn được biết là pembrolizumab, BMS936559, và MPDL3280A), và LAG-3 (ví dụ, BMS986016).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể nhắm đích protein được biểu hiện bởi tế bào ung thư. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể nhắm đích 4-1BB, 5T4, AGS-16, ALK1, ANG-2, B7-H3, B7-H4, c-fms, c-Met, CA6, CCR4, CD123, CD19, CD20, CD22, CD27, EpCAM, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CD74, CD79b, CD98, CEA, CEACAM5, CLDN18.2, CLDN6, CS1, CTLA-4, CXCR4, DLL-4, EGFR, EGP-1, ENPP3, EphA3, ETBR, FGFR2, fibronectin, FR-alpha, thụ thể Frizzled, GCC, GD2, glypican-3, GPNMB, HER-2, HER3, HLA-DR, ICAM-1, IGF-1 R, IL-3R, LIV-1, mesothelin, MUC16, MUC1, NaPi2b, Nectin-4, Notch 2, Notch 1, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, PDGFR-α, PS, PSMA, SLTRK6, STEAP1, TEM1, VEGFR, CD25, CD27L, DKK-1, CSF-1 R, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, phương pháp

theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể là chất ức chế kháng thể của CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (ví dụ, nivolumab, Pidilizumab, MK3475 còn được biết là pembrolizumab, BMS936559, và MPDL3280A), hoặc LAG-3 (ví dụ, BMS986016).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể nhắm đích protein được biểu hiện bởi tế bào ung thư. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể nhắm đích 4-1BB, 5T4, AGS-16, ALK1, ANG-2, B7-H3, B7-H4, c-fms, c-Met, CA6, CCR4, CD123, CD19, CD20, CD22, CD27, EpCAM, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CD74, CD79b, CD98, CEA, CEACAM5, CLDN18.2, CLDN6, CS1, CTLA-4, CXCR4, DLL-4, EGFR, EGP-1, ENPP3, EphA3, ETBR, FGFR2, fibronectin, FR-alpha, thụ thể Frizzled, GCC, GD2, glypican-3, GPNMB, HER-2, HER3, HLA-DR, ICAM-1, IGF-1 R, IL-3R, LAG-3, LIV-1, mesothelin, MUC16, MUC1, NaPi2b, Nectin-4, Notch 2, Notch 1, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, PDGFR-α, PS, PSMA, SLTRK6, STEAP1, TEM1, VEGFR, CD25, CD27L, DKK-1, CSF-1 R, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể là chất ức chế kháng thể của CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (ví dụ, nivolumab, pidilizumab, MK3475 còn được biết là pembrolizumab, BMS936559, và MPDL3280A), hoặc LAG-3 (ví dụ, BMS986016).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit được nêu trong bản mô tả (ví dụ, SIRP-a biến thể D1) và kháng thể miễn dịch-ung thư. Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở: cetuximab, necitumumab, pembrolizumab,

nivolumab, pidilizumab, MEDI0680, MED16469, atezolizumab, avelumab, durvalumab, MEDI6383, RG7888, ipilimumab, tremelimumab, urelumab, PF-05082566, enoblituzumab, vantictumab, varlilumab, mogamalizumab, SAR650984, daratumumab, trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab, elotuzumab, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, RG7155, FPA008, panitumumab, brentuximab vedotin, MSB0010718C, belimumab, bevacizumab, denosumab, panitumumab, ramucirumab, necitumumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, MEDI0680, pidilizumab, hoặc BMS-93659, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CS1, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng RANKL, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CD274, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng CD137, kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng FZD7, kháng thể kháng CD27, kháng thể kháng CCR4, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng CSF1R, kháng thể kháng CSF, kháng thể kháng CD30, kháng thể kháng BAFF, kháng thể kháng VEGF, hoặc kháng thể kháng VEGFR2. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể là kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CS1, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng RANKL, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CD274, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng CD137, kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng FZD7, kháng thể kháng CD27, kháng thể kháng CCR4, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng CSF1R, kháng thể kháng CSF, kháng thể kháng CD30, kháng thể kháng BAFF, kháng thể kháng VEGF, hoặc kháng thể kháng VEGFR2. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc

92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là cetuximab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI0680, MED16469, atezolizumab, avelumab, durvalumab, MEDI6383, RG7888, ipilimumab, tremelimumab, urelumab, PF-05082566, enoblituzumab, vantictumab, varlilumab, mogamalizumab, SAR650984, daratumumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab, elotuzumab, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, RG7155, FPA008, panitumumab, brentuximab vedotin, MSB0010718C, belimumab, bevacizumab, denosumab, panitumumab, ramucirumab, necitumumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, MEDI0680, pidilizumab, hoặc BMS-93659.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là trastuzumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là rituximab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là cetuximab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc

6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là daratumumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là belimumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là bevacizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là denosumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pantimumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc

6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là ramucirumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là necitumumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là nivolumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pembrolizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là avelumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc

6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là atezolizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là durvalumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là MEDI0680.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pidilizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit chứa SIRP-α biến thể D1 chứa miền D1 SIRP-α, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với miền D1 SIRP-α kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92; và kháng thể, trong đó kháng thể này là BMS-93659.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong số các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD19, kháng thể kháng CS1, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng EGFR, kháng

thể kháng PD1, kháng thể kháng RANKL, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CD274, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng CD137, kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng FZD7, kháng thể kháng CD27, kháng thể kháng CCR4, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng CSF1R, kháng thể kháng CSF, kháng thể kháng CD30, kháng thể kháng BAFF, kháng thể kháng VEGF, hoặc kháng thể kháng VEGFR2. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là cetuximab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI0680, MED16469, atezolizumab, avelumab, durvalumab, MEDI6383, RG7888, ipilimumab, tremelimumab, urelumab, PF-05082566, enoblituzumab, vantictumab, varlilumab, mogamalizumab, SAR650984, daratumumab, trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab, elotuzumab, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, RG7155, FPA008, panitumumab, brentuximab vedotin, MSB0010718C, belimumab, bevacizumab, denosumab, panitumumab, ramucirumab, necitumumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, MEDI0680, pidilizumab, hoặc BMS-93659.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là trastuzumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là rituximab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là cetuximab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO:

78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là daratumumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là belimumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là bevacizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là denosumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pantimumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là ramucirumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là necitumumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là nivolumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pembrolizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là avelumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là atezolizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là durvalumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là MEDI0680.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là pidilizumab.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit có trình tự theo trình tự bất kỳ được nêu trong các SEQ ID NO: SEQ ID NO: 78-85, 98-104, 107-113, 116-122, 135-137, hoặc 152-159; và kháng thể, trong đó kháng thể này là BMS-93659.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế làm tăng cường hoạt tính kháng khối u của rituximab. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế làm tăng cường

hoạt tính kháng khối u của rituximab trong mẫu mô ghép khác loài Raji-NSG. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế làm tăng cường sự tiêu tế bào B qua trung gian bởi rituximab ở động vật linh trưởng không phải người (NHP).

Theo một số phương án, polypeptit và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong nhiều liệu pháp ung thư khác nhau. Các bệnh ung thư có thể tuân theo việc điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư khối u rắn, ung thư máu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, đa u tủy, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, ung thư phổi, ung thư phế quản, ung thư gan, ung thư buồng trứng, ung thư ruột và trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, ung thư u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư tuyến giáp, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hầu, ung thư thực quản, u melamin, ung thư da không u melamin, caxinom tế bào Merkel, ung thư do virut gây ra, u nguyên bào thần kinh, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư bể thận, bệnh bạch cầu, u lympho, sacôm, u thần kinh đệm, khối u não, và caxinom. Theo một số phương án, các tình trạng ung thư có thể tuân theo việc điều trị theo sáng chế bao gồm ung thư di căn. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể tuân theo việc điều trị theo sáng chế là khối u rắn hoặc ung thư máu.

Theo một số phương án, kháng thể nhắm đích tế bào của hệ miễn dịch, như tế bào T, ví dụ, tế bào T điều tiết, bằng cách liên kết với protein được biểu hiện bởi tế bào của hệ miễn dịch. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng polypeptit được nêu trong bản mô tả (ví dụ, SIRP-a biến thể D1) và kháng thể nhắm đích tế bào của hệ miễn dịch. Ví dụ về protein được biểu hiện bởi tế bào của hệ miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 41BB, CD40, CD40L, CD163, CD206, CTLA4, PD1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, CCR4, CD25, CD103, KIrg1, Nrp1, CD278, Gpr83, TIGIT, CD154, CD160, và PD1H. Theo một số phương án, kháng thể được thiết kế sao cho nó ưu tiên liên kết với protein (ví dụ, thụ thể) được biểu hiện bởi tế bào T (ví dụ, tế bào T điều tiết) so với các tế bào khác của hệ miễn dịch. Theo một số phương án, kháng thể trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm miền Fc của phân lớp IgG1, IgG2 hoặc IgG4.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc thay đổi đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng

polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao và kháng thể, nhờ đó thay đổi đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Theo một số phương án, việc thay đổi đáp ứng miễn dịch bao gồm ức chế đáp ứng miễn dịch.

Theo một số phương án, polypeptit và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong nhiều liệu pháp khác nhau để điều trị bệnh miễn dịch. Bệnh tự miễn và bệnh viêm nhiễm có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp đốt sống, luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn được điều biến bởi kháng thể, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, sự nhiễm trùng, tiểu đường, bệnh vảy nến, vữa xơ động mạch, hội chứng Sjogren, xơ cứng hệ thống tiến triển, bệnh cứng bì, hội chứng vành cấp, tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ, bệnh Crohn, bệnh lạc nội mạc tử cung, viêm thận tiểu cầu, bệnh nhược cơ, xơ phổi tự phát, hen suyễn, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính (ARDS), viêm mạch, và bệnh viêm cơ tự miễn.

Theo một số phương án, việc phân phối polypeptit đến tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một hoặc nhiều trong số các chế phẩm được nêu trong bản mô tả.

Liều hiệu quả đối với các lựa chọn điều trị thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm phương pháp sử dụng, vị trí nhắm đích, tình trạng sinh lý của bệnh nhân, dù bệnh nhân là người hay động vật, thuốc khác được sử dụng, và dù việc điều trị là phòng bệnh hay điều trị bệnh. Theo một số phương án, bệnh nhân là người, nhưng động vật có vú không phải người cũng được điều trị, ví dụ, động vật bầu bạn như chó, mèo, ngựa, v.v., động vật có vú trong phòng thí nghiệm như thỏ, chuột nhắt, chuột, v.v., và các loài tương tự. Theo một số phương án, liều điều trị được chuẩn độ để tối ưu hóa độ an toàn và tính hiệu quả.

Theo một số phương án, khoảng liều trị liệu nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg, và thông thường hơn là từ 0,01 đến 30 mg/kg, thể trọng vật chủ. Theo một số phương án, ví dụ, liều dùng là 1 mg/kg thể trọng hoặc 30 mg/kg thể trọng hoặc nằm trong khoảng 1-30 mg/kg. Theo một số phương án, chế độ điều trị mẫu yêu cầu việc sử dụng một tuần một lần hoặc hai tuần một lần hoặc một tháng một lần hoặc mỗi 3 đến 6 tháng. Theo một số phương án, chất trị liệu và cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng trong nhiều trường hợp. Theo một số phương án, khoảng nghỉ giữa các liều đơn là hàng tuần, hàng tháng hoặc hàng năm. Theo một số phương án, khoảng

nghỉ này cũng không đều như được chỉ ra bằng cách đo lượng máu của đối tượng trị liệu ở bệnh nhân. Theo cách khác, chất trị liệu hoặc cấu trúc polypeptit được nêu trong bản mô tả được sử dụng dưới dạng giải phóng kéo dài, trong đó việc sử dụng ít thường xuyên hơn là có thể. Theo một số phương án, liều dùng và tần suất thay đổi phụ thuộc vào thời gian bán rã của polypeptit ở bệnh nhân.

Trong các ứng dụng phòng bệnh, theo một số phương án, liều dùng tương đối thấp được sử dụng ở các khoảng nghỉ tương đối không thường xuyên qua một khoảng thời gian dài. Theo một số phương án, bệnh nhân tiếp tục nhận điều trị trong suốt thời gian còn lại của cuộc đời. Trong các ứng dụng trị liệu khác, liều dùng tương đối cao ở các khoảng nghỉ tương đối ngắn là cần thiết cho đến khi tiến triển của bệnh giảm hoặc không còn, và tốt hơn là cho đến khi bệnh nhân cho thấy sự giảm một phần hoặc hoàn toàn các triệu chứng bệnh. Sau đó, theo một số phương án, bệnh nhân được cho sử dụng chế độ phòng bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "việc điều trị", "điều trị", và tương tự, chỉ việc sử dụng chất, hoặc tiến hành quy trình, nhằm mục đích thu được tác dụng. Theo một số phương án, tác dụng này là phòng bệnh về mặt ngăn ngừa hoàn toàn hoặc một phần bệnh hoặc triệu chứng bệnh. Theo một số phương án, tác dụng này là điều trị bệnh về mặt tác động một phần hoặc hoàn toàn đến việc chữa trị bệnh hoặc triệu chứng bệnh.

XIII. Kit

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa SIRP-α miền D1, hoặc mảnh của nó, có đột biến axit amin ở gốc 80 so với SIRP-α miền D1 kiểu dại; và ít nhất một đột biến axit amin bổ sung so với SIRP-α miền D1 kiểu dại ở gốc được chọn từ nhóm bao gồm: gốc 6, gốc 27, gốc 31, gốc 47, gốc 53, gốc 54, gốc 56, gốc 66, và gốc 92.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa biến thể Fc, trong đó biến thể Fc chứa đime miền Fc có hai monome miền Fc, trong đó mỗi monome miền Fc độc lập được chọn từ (i) vùng Fc IgG1 của người chứa đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A; (ii) vùng Fc IgG2 của người chứa đột biến A330S, P331S và N297A; hoặc (iii) vùng Fc IgG4 của người chứa đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A.

Sáng chế cũng đề xuất kit bao gồm polypeptit được nêu trong bản mô tả và hướng dẫn sử dụng polypeptit này. Tùy ý, kit này còn thể còn bao gồm ít nhất một chất thử bổ sung. Làm ví dụ không giới hạn, chất hóa trị liệu hoặc kháng thể kháng khối u có thể đóng vai trò là ít nhất một chất bổ sung. Theo một số phương án, kit bao gồm nhãn chỉ ra mục đích sử dụng thành phần bên trong kit. Thuật ngữ nhãn bao gồm chữ viết, hoặc vật liệu được ghi lại được cung cấp bên trên hoặc cùng với kit, hoặc theo cách khác là đi kèm với kit.

Theo một số phương án, kit bao gồm (i) polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao; tùy ý (ii) kháng thể; và (iii) hướng dẫn sử dụng (i) và (ii) (nếu được cung cấp) cho đối tượng bị bệnh. Theo một số phương án, kit bao gồm (i) polypeptit bao gồm biến thể D1 ái lực cao SIRP-α; và (ii) hướng dẫn sử dụng (i) với kháng thể, ví dụ, kháng thể không được cung cấp trong kit, cho đối tượng bị bệnh. Theo một số phương án, kit bao gồm (i) kháng thể; và (ii) hướng dẫn sử dụng (i) với polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao cho đối tượng bị bệnh.

Theo một số phương án, kit được sử dụng để điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư, như ung thư khối u rắn, ung thư máu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, đa u tủy, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, ung thư phổi, ung thư phế quản, ung thư gan, ung thư buồng trứng, ung thư ruột và trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, ung thư u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư tuyến giáp, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hầu, ung thư thực quản, u melamin, ung thư da không u melamin, caxinom tế bào Merkel, ung thư do virut gây ra, u nguyên bào thần kinh, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư bể thận, bệnh bạch cầu, u lympho, sacôm, u thần kinh đệm, khối u não, caxinom, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kit được sử dụng để điều trị cho đối tương mắc ung thư khối u rắn hoặc ung thư máu.

Theo một số phương án, kit được sử dụng để điều trị cho đối tượng mắc bệnh miễn dịch. Theo một số phương án, bệnh miễn dịch là bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm nhiễm, như bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp đốt sống, luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn được điều biến bởi kháng thể, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, nhiễm trùng, tiểu đường, bệnh vảy nến, vữa xơ động mạch, hội chứng

Sjogren, xơ cứng hệ thống tiến triển, bệnh cứng bì, hội chứng vành cấp, tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ, bệnh Crohn, bệnh lạc nội mạc tử cung, viêm thận tiểu cầu, bệnh nhược cơ, xơ phổi tự phát, hen suyễn, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính (ARDS), viêm mạch, bệnh viêm cơ tự miễn, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – Polypeptit SIRP-α biến thể D1

Tạo ra polypeptit theo sáng chế

Polypeptit theo sáng chế bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách dòng phân tử và biểu hiện protein thông thường. Phần thế axit amin có thể có trong SIRP-α biến thể D1 so với miền D1 SIRP-α kiểu dại được liệt kê trong bảng 2 và 5. Phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo sáng chế được tách dòng vào vectơ được tối ưu hóa để biểu hiện ở tế bào vi khuẩn hoặc động vật có vú sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử đã biết. Sau khi gây ra sự biểu hiện protein, các tế bào được gom và các polypeptit đã biểu hiện được tinh sạch từ dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào sử dụng sắc ký cột ái lực. Sau đó, polypeptit đã tinh sạch được phân tích bằng SDS-PAGE, sau đó nhuộm xanh Coomassie để xác nhận sự có mặt của dải protein có kích thước mong muốn.

Polypeptit đã tinh sạch được sàng lọc liên kết với CD47 sử dụng các kỹ thuật có sẵn trong lĩnh vực kỹ thuật này, như biểu hiện thể thực khuẩn, biểu hiện nấm men, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), thử nghiệm lân cận chớp sáng, ELISA, thử nghiệm miễn dịch ORIGEN (IGEN), dập tắt huỳnh quang, chuyển huỳnh quang, hoặc thử nghiệm sinh học thích hợp bất kỳ. Các polypeptit mong muốn liên kết với CD47, ví dụ, CD47 của người, với ái lực cao hơn so với SIRP-α kiểu dại.

Ái lực liên kết của polypeptit SIRP-α biến thể D1

Trong chuỗi các thử nghiệm, polypeptit của miền D1 SIRP-α kiểu dại và SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tách dòng phân tử và biểu hiện protein thông thường. Liên kết với CD47 của người được xác định bằng cách sử dụng SPR như sau: ngắn gọn là, liên kết của CD47 của người (R and D Systems, catalog number 4670-CD hoặc được tạo ra nội bộ dưới dạng miền ngoại bào monome, ECD) với SIRP-α kiểu dại và biến thể polypeptit SIRP-α biến thể D1 được phân tích trên thiết

bị Biacore T100 (GE Healthcare) hoặc Proteon XPR36 (Bio-rad, Hercules, CA) sử dụng muối đệm phosphat (PBS, pH=7,4) được bổ sung Tween-20 0,01% (PBST) làm đệm chạy. 200 đến 1000 RU phối tử được cố định trong đệm natri axetat 10mM (pH=4,5) trên cảm biến chip Biacore CM4 hoặc chip Proteon GLC bằng cách ghép amin chuẩn theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Một vài nồng độ của chất phân tích (hoặc polypeptit SIRP-α biến thể D1), ví dụ, nằm trong khoảng từ ít nhất 0,1x đến 10x giá trị KD, được tiêm trong hai phút với tốc độ dòng 100 µL/phút, sau đó là thời gian phân rã trong mười phút. Sau mỗi lần tiêm chất phân tích, bề mặt được tái tạo sử dụng hỗn hợp đệm rửa giải Pierce IgG tỷ lệ 2:1 (Life Technologies, catalog number 21004) và NaCl 4M được tiêm trong 30 giây. Việc tái tạo hoàn toàn bề mặt được xác nhận bằng phân tích đường cơ sở và tiêm cùng một chất phân tích ở thời điểm bắt đầu và kết thúc của thử nghiệm. Tất cả các đồ thị cảm biến được tham khảo hai lần sử dụng bề mặt tham chiếu và tiêm đệm và làm khớp theo Langmuir 1:1. Chất phân tích về cơ bản có dạng monome, CD47 ECD hoặc SIRP-α không có Fc. Phối tử trên chip có dạng monome hoặc là thể dung hợp Fc. Số liệu liên kết được đưa ra trong bảng 16. Tất cả các thử nghiệm SPR được thực hiện ở 25°C.

Bảng 16. Polypeptit biến thể SIRP-α và giá trị K_D kết hợp

SEQ ID NO:	**CD47 của người K_D (M)**
2	$0,5 \times 10^{-6}$
53	$4,5 \times 10^{-10}$
54	$2,7 \times 10^{-9}$
55	$6,2 \times 10^{-10}$
56	$2,0 \times 10^{-10}$
57	$3,6 \times 10^{-10}$
58	$1,6 \times 10^{-10}$
59	$1,4 \times 10^{-8}$
60	$3,8 \times 10^{-10}$
61	$3,8 \times 10^{-10}$
62	$1,3 \times 10^{-10}$
63	$8,9 \times 10^{-11}$

64	$5,45 \times 10^{-9}$
65	$8,00 \times 10^{-10}$
66	$4,70 \times 10^{-10}$
67	$2,06 \times 10^{-10}$
68	$2,51 \times 10^{-10}$
69	$2,40 \times 10^{-9}$
71	$4,94 \times 10^{-9}$
72	$7,38 \times 10^{-10}$
73	$4,48 \times 10^{-10}$
74	$2,76 \times 10^{-10}$
75	$1,33 \times 10^{-9}$
76	$7,41 \times 10^{-9}$
77	$1,14 \times 10^{-10}$
78	$1,44 \times 10^{-11}$
79	$2,17 \times 10^{-10}$
80	$4,72 \times 10^{-11}$
85	$1,19 \times 10^{-10}$

Cũng được xác định là việc có gốc glutamat hoặc aspartat ở vị trí 54 giúp cải thiện sự liên kết của polypeptit SIRP-α biến thể D1 với CD47 của chuột. Làm ví dụ không giới hạn, polypeptit SIRP-α biến thể D1 được xác định trong bảng 17 dưới đây chứng tỏ liên kết ái lực cao với CD47 của chuột. Ái lực liên kết với CD47 của người của một vài polypeptit SIRP-α biến thể D1 được so sánh với ái lực liên kết với CD47 của chuột sử dụng SPR như được mô tả ở trên, với protein CD47 của chuột được sử dụng thay cho CD47 của người khi thích hợp. Các kết quả được trình bày trong bảng 18.

Bảng 17. Trình tự polypeptit biến thể SIRP-α có liên kết với CD47 của chuột được cải thiện

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
195	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTMTSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQ REGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS

196	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLKPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
197	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
198	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
199	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
200	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
201	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGMPDDVEF KSGAGTELSVRAKPS
202	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDVEFKS GAGTELSVRAKPS
203	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSSEPDVEF KSGAGTELSVRAKPS
204	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
205	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
206	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
207	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
208	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR EGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS
209	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLYPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS

210	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQR DGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFK SGAGTELSVRAKPS

Bảng 18. Liên kết của polypeptit biến thể SIRP-α với CD47 của người và của chuột

SEQ ID NO:	K_D (M) - của người	K_D (M) – của chuột
96	$1,04 \times 10^{-11}$	$3,32 \times 10^{-8}$
97	$1,55 \times 10^{-9}$	>100 nM
100	$2,69 \times 10^{-9}$	$6,32 \times 10^{-8}$
104	$9,19 \times 10^{-11}$	$8,04 \times 10^{-9}$
86	$1,44 \times 10^{-11}$	$4,30 \times 10^{-8}$
85	$8,23 \times 10^{-11}$	$1,14 \times 10^{-8}$
204	$3,49 \times 10^{-09}$	$5,21 \times 10^{-9}$
206	$5,26 \times 10^{-09}$	$3,33 \times 10^{-9}$
209	$4,46 \times 10^{-09}$	$4,11 \times 10^{-9}$
210	$6,79 \times 10^{-09}$	$6,01 \times 10^{-9}$

Cũng được xác định rằng đột biến N80A, mà có thể giảm thiểu hoặc loại bỏ một phần quá trình glycosyl hóa có mặt trong các polypeptit SIRP-α biến thể D1 nhất định, giúp làm tăng tính đồng nhất liên quan đến polypeptit SIRP-α biến thể D1 chứa đột biến này. Khi polypeptit SIRP-α biến thể được biểu hiện ở E.coli, không xảy ra quá trình glycosyl hóa N80 do thiếu hệ glycosyl hóa ở E.coli so với hệ động vật có vú. Bảng 19 chỉ ra rằng liên kết hiệu quả giữa polypeptit SIRP-α biến thể D1 được tạo ra ở *E.coli* và CD47 của người vẫn có thể xảy ra, do đó chứng minh rằng việc khử glycosyl không ảnh hưởng đến ái lực liên kết mà SIRP-α biến thể D1 vẫn có thể liên kết với CD47 với ái lực đó. Ngoài đột biến N80A, việc khử glycosyl có thể được thực hiện bằng cách gây đột biến N80 thành axit amin bất kỳ không phải là N hoặc bằng cách phá vỡ môtip N-Xaa1-Xaa2 trong đó N = asparagin; Xaa1 = axit amin bất kỳ trừ P (prolin); Xaa2 = T (threonin), S (serin) hoặc C (xystein), trong đó môtip chỉ gốc 80-82 của polypeptit SIRP-α biến thể D1. Bằng cách gây đột biến P83 thành valin hoặc gốc khác không phải là P, glycosyl hóa tăng ở N80 có thể xảy ra và glycosyl hóa đồng nhất các polypeptit SIRP-α biến thể D1 có thể được tạo ra.

Axit amin P83 cũng có thể tác động đến mức độ glycosyl hóa. Việc thay đổi P83 thành axit amin bất kỳ có thể tăng tính hiệu quả của việc glycosyl hóa ở N80. SIRP-α biến thể D1 có valin (V) ở vị trí 83 (SEQ ID NO: 213) được biểu hiện ở tế bào động vật có vú HEK293FS. Kích thước của protein biểu hiện được so sánh với SIRP-α biến thể D1 có gốc axit amin kiểu dại (ví dụ, prolin, P) ở vị trí 83 (SEQ ID NO: 71). Phân tích phân tử lượng của protein được biểu hiện trên gel protein (FIG.18) chỉ ra rằng biến thể có đột biến P83V (SEQ ID NO: 213, hàng 2) có phân tử lượng cao hơn (ví dụ, ~22 kDa) so với biến thể không được gây đột biến ở vị trí 83 (hàng 1). Như được thể hiện trên FIG.18, khi gốc 83 được gây đột biến thành Val, polypeptit biến thể SIRP-α được biểu hiện ở tế bào chủ động vật có vú về cơ bản là phân tử ở phân tử lượng cao hơn (~22kDa), chỉ ra tính hiệu quả glycosyl hóa ở N80 có thể tăng.

Bảng 19. Số liệu liên kết đại diện trình tự polypeptit biến thể SIRP-α có profin glycosyl hóa khác nhau

SEQ ID NO:	**K_D (M)**	**Hệ biểu hiện**
53	$4,5 \times 10^{-10}$	E. coli
58	$1,6 \times 10^{-10}$	E. coli
60	$3,8 \times 10^{-10}$	E. coli
63	$8,9 \times 10^{-11}$	E. coli
55	$6,2 \times 10^{-10}$	E. coli
62	$1,3 \times 10^{-10}$	E. coli
57	$3,6 \times 10^{-10}$	E. coli
56	$2,0 \times 10^{-10}$	E. coli
61	$3,8 \times 10^{-10}$	E. coli
54	$2,7 \times 10^{-9}$	E. coli
59	$1,4 \times 10^{-8}$	E. coli
2	$0,5 \times 10^{-6}$	E.coli
53	$5,2 \times 10^{-10}$	tế bào động vật có vú
77	$1,14 \times 10^{-10}$	tế bào động vật có vú
74	$2,76 \times 10^{-10}$	tế bào động vật có vú
73	$4,48 \times 10^{-10}$	tế bào động vật có vú
72	$7,38 \times 10^{-10}$	tế bào động vật có vú

75	$1,33 \times 10^{-9}$	tế bào động vật có vú
71	$4,94 \times 10^{-9}$	tế bào động vật có vú
76	$7,41 \times 10^{-9}$	tế bào động vật có vú

Ví dụ 2 – Tạo ra polypeptit SIRP-α nhánh đơn và đặc hiệu kép

Khả năng của cấu trúc chứa đime khác loại của (i) protein dung hợp SIRP-α – Fc và (ii) monome miền Fc được dung hợp với polypeptit, như miền liên kết kháng nguyên, liên kết với cả CD47 và kháng nguyên, ví dụ, EGFR, được xác định bởi SPR như được nêu ở trên trong ví dụ này. Protein dung hợp Fc để tạo thành các đime khác loại được đưa ra trong bảng 20. Ba thể dung hợp SIRP-α – Fc đơn chức năng (ví dụ, liên kết một đích) được kiểm tra. Các protein dung hợp này được mô tả là A, B, C trên FIG.6A. Thể dung hợp SIRP-α – Fc đơn chức năng thứ nhất ("A") là đime đồng nhất có SEQ ID NO: 136. Thể dung hợp SIRP-α – Fc đơn chức năng thứ hai và thứ ba là các đime khác loại của (i) thể dung hợp SIRP-α – Fc và (ii) monome miền Fc không có polypeptit khác được dung hợp với nó. Các thể dung hợp này được tạo ra sử dụng chiến lược xử lý đột biến núm và lỗ được mô tả trên FIG.4A và 4B. Một thể dung hợp SIRP-α – Fc đơn chức năng ("B") được tạo ra từ việc đime hóa khác loại của SEQ ID NO: 139 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 142 (thể dung hợp SIRP-α – Fc). Một thể dung hợp SIRP-α – Fc đơn chức năng khác ("C") được tạo ra từ việc đime hóa khác loại của SEQ ID NO: 139 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 138 (thể dung hợp SIRP-α – Fc). Thể dung hợp SIRP-α – Fc hai chức năng (ví dụ, liên kết hai đích) ("D") được tạo ra từ việc đime khác loại của SEQ ID NO: 127 (thể dung hợp SIRP-α Fc) và SEQ ID NO: 144 (vùng liên kết kháng nguyên của liên kết Erbitux với biến thể Fc). SEQ ID NO: 220 là chuỗi nhẹ của kháng thể Erbitux.

Bảng 20. Trình tự axit amin của protein dung hợp Fc để tạo ra các đime khác loại

SEQ ID NO:	**Trình tự axit amin**
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYN QRQGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLG VIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARAL TYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCRKTHTCPRCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
220	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTK LELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
217	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYN QREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDD VEFKSGAGTELSVRAKPSEKTHTCPECPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Tóm tắt lại, CD47 được cố định trên chip Proteon GLC nhờ phương pháp hóa học amin như được nêu ở trên. Trong lần tiêm thứ nhất, chất phân tích (ví dụ, A, B, C, D, và Erbitux) được tiêm ở 30 uL/phút trong PBST trong 60 giây ở 100nM và liên kết với bề mặt CD47 được xác định bằng SPR. Trong lần tiêm thứ hai, EGFR-ECD 100nM (miền ngoại bào thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì được tạo ra trong tế bào HEK293) được tiêm và liên kết của EGFR-ECD với chất phân tích đã liên kết CD47 được đo. Erbitux không liên kết với CD47 trên chip và do đó không có khả năng liên kết với EGFR trong lần tiêm thứ hai như được thể hiện bởi đường cong được dán nhãn "Erbitux"

trên FIG.6B và được minh họa trên FIG.6A. Các thể dung hợp SIRP-α – Fc (ví dụ, A, B, và C) liên kết với CD47 nhưng không liên kết với EGFR trong lần tiêm thứ hai như được thể hiện bởi đường cong được dán nhãn "A", "B", và "C" được thể hiện trên FIG.6B và được minh họa trên FIG.6A. Protein monome, hoặc các protein có một miền D1 SIRP-α (ví dụ, B và C) đơn vị cộng hưởng cao hơn so với protein đime (ví dụ, A) do lượng phân tử cao hơn liên kết với cùng các vị trí CD47 có sẵn trên chip như được thể hiện bởi đường cong được dán nhãn "B" và "C", chỉ ra liên kết với CD47 đã được cố định và liên kết không đáng kể với EGFR-ECD (ví dụ, đơn chức năng). SIRP-α – Erbitux-Fc dạng đime khác loại liên kết với CD47 trên chip và cũng có thể liên kết với EGFR-ECD trong lần tiêm thứ hai như được thể hiện bởi đường cong được dán nhãn "D" trên FIG. 6B, chỉ ra liên kết với CD47 đã cố định và liên kết của EGFR-ECD (ví dụ, hai chức năng).

Ví dụ 3 – Kiểm tra polypeptit có ái lực liên kết cao với CD47 ở chuột nhắt

Các mẫu chuột nhắt được xử lý di truyền mang nhiều bệnh ung thư khác nhau, ví dụ, ung thư khối u rắn và ung thư máu, được sử dụng để kiểm tra liên kết của polypeptit theo sáng chế với CD47. Polypeptit theo sáng chế được tiêm vào chuột nhắt, mà được giải phẫu sau đó để phát hiện sự có mặt của phức polypeptit và CD47. Kháng thể đặc hiệu SIRP-α hoặc CD47 được sử dụng trong bước phát hiện này.

Ví dụ 4 – Kiểm tra polypeptit đối với tính sinh miễn dịch

Polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được kiểm tra trong thử nghiệm tính sinh miễn dịch. Polypeptit này được kiểm tra cả *in silico* và *in vitro* trong thử nghiệm tăng sinh tế bào T, một vài trong số đó có bán trên thị trường. Polypeptit khơi mào phản ứng sinh miễn dịch tối thiểu trong thử nghiệm tăng sinh tế bào T *in vitro* và biểu hiện ái lực liên kết với CD47 lớn hơn so với SIRP-α kiểu dại được chọn để phát triển tiếp.

Ví dụ 5 – Kiểm tra polypeptit đối với độc tính *in vivo*

Các polypeptit khác nhau bao gồm các SIRP-α biến thể D1 ái lực cao khác nhau biểu hiện các mức độ ái lực liên kết với CD47 tăng khác nhau so với SIRP-α kiểu dại được tiêm vào mẫu mang ung thư của động vật (ví dụ, mẫu mang ung thư của chuột nhắt) để thử nghiệm tác dụng của các ái lực liên kết khác nhau lên độc tính trong sinh vật. Động vật linh trưởng không phải người (NHP) cũng có thể được sử dụng để kiểm

tra SIRP-α biến thể D1 ái lực cao, như mức phản ứng chéo đối với CD47 của động vật linh trưởng không phải người (NHP) và CD47 của chuột có thể khác nhau.

Ví dụ 6 – Sự liên kết thụ thể Fcγ của biến thể Fc

Ngoài khả năng điều biến chức năng mục tiêu, kháng thể đơn dòng trị liệu và Fc chứa protein dung hợp còn có khả năng gây ra hai cơ chế thực hiện miễn dịch cơ sở: độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). ADCC được điều biến bởi vùng Fc liên kết với Fcγ thụ thể hoạt hóa và cấu trúc polypeptit chứa biến thể Fc được nêu trong bản mô tả được kiểm tra liên kết thụ thể Fcγ. Như được thể hiện trong bảng 21 dưới đây, cấu trúc polypeptit đã chứng minh liên kết với một hoặc nhiều thụ thể Fcγ giảm so với Fc IgG kiểu dại tương ứng. Về IgG1, các đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A của Fc IgG1 dẫn đến việc giảm trầm trọng liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 so với IgG1 kiểu dại, hoặc cấu trúc thiếu một hoặc nhiều trong số các đột biến này. Do đó, các đột biến L234A, L235A, G237A (ví dụ, IgG1 AAA), cùng với việc glycosyl hóa hoặc đột biến khử glycosyl N297A dẫn đến mất hoàn toàn liên kết với thụ thể Fcγ nghiên cứu. Vì liên kết thụ thể Fcγ được biết là quan trọng đối với sự thực bào, các đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A có thể dẫn đến việc giảm sự thực bào của cấu trúc chứa biến thể Fc.

Các vật liệu và phương pháp sau đây được sử dụng trong ví dụ này. Liên kết của thụ thể Fcγ của người RI (CD64), RIIA (CD32a), RIIB/C (CD32b/c) và RIIIA (CD16a) (R & D Systems, số phân loại lần lượt là 1257-FC-050, 1330-CD-050, 1875-CD-050 và 4325-FC-050) với cấu trúc biến thể Fc được phân tích trên thiết bị ProteOn XPR36 (Bio-Rad, Hercules, CA) sử dụng muối đệm phosphat (PBS, pH=7,4) được bổ sung Tween-20 0,01% làm đệm chạy. Khoảng 400 đơn vị cộng hưởng (Resonance Unit - RU) của cấu trúc Fc biotin hóa ít nhất được cố định trên dòng tế bào của chip sinh học NLC (Bio-rad, Hercules, CA) bởi tương tác avidin-neutravidin. Việc biotin hóa được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất sử dụng Pierce EZ-Link Sulfo-NHS- LC-LC-Biotin và tỷ lệ đương lượng mol của phần liên kết:protein. Chất phân tích (hFcγR) được tiêm theo kiểu động học "một mũi" ở nồng độ danh nghĩa là 0, 61, 185, 555, 1666, và 5000nM. Các lần kết hợp và phân ly được giám sát lần lượt trong 90 giây và 600 giây. Sau mỗi lần tiêm, bề mặt được tái tạo bằng cách sử dụng hỗn hợp 2:1 v/v của đệm rửa giải Pierce IgG (Life Technologies, số phân loại 21004) và NaCl 4M. Việc tái tạo hoàn toàn bề mặt được xác nhận bằng cách tiêm biến thể Fc ở thời điểm bắt đầu và kết thúc thử nghiệm.

Số liệu cảm biến sinh học được tham chiếu hai lần bằng cách lấy số liệu vết phản ứng (protein cố định) trừ đi số liệu vết xen (interspot) (không chứa protein cố định) và sau đó lấy đáp ứng của lần tiêm chất phân tích trừ đi đáp ứng của lần tiêm chất phân tích "trắng" đệm. Số liệu được tham chiếu hai lần được làm khớp với phân tích cân bằng sử dụng đường đẳng nhiệt liên kết đơn. $K_{D,app}$. Đối với phân tử Fc có liên kết cao với hFcγRI, số liệu cũng được làm khớp toàn bộ với mô hình Langmuir đơn giản và giá trị $K_{D,app}$ được tính từ tỷ lệ giữa các hằng số tốc độ động học biểu kiến ($K_{D\ app} = k_{d,app}/k_{a,app}$)

Như được thể hiện trong bảng 21, các đột biến A330S, P331S, và N297A của vùng Fc IgG2 dẫn đến sự giảm trầm trọng liên kết với thụ thể Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64 so với IgG kiểu dại hoặc cấu trúc thiếu các đột biến này. Do đó, các đột biến A330S và P331S cùng với sự glycosyl hóa hoặc đột biến khử glycosyl N297A dẫn đến việc mất hoàn toàn liên kết với thụ thể Fcγ nghiên cứu. Vì liên kết thụ thể Fcγ được biết là quan trọng với sự thực bào, đột biến A330S, P331S, và N297A được dự đoán là dẫn đến giảm sự thực bào của biến thể Fc. Số liệu liên kết đối với IgG4 và các đột biến khác nhau cũng được đưa ra.

Bảng 21. Số liệu liên kết (K_D) đối với liên kết của thụ thể Fcγ với biến thể Fc.

Mô tả FC	**CD16a**	**CD32a**	**CD32b/c**	**CD64**
IgG1	370nM	400nM	2000nM	0,004nM
IgG1_AAA	-	2300nM	-	8000nM
IgG1_N297A	-	-	-	150nM
IgG1_AAA_N297A	-	-	-	-
IgG2	-	420nM	-	700nM
IgG2_A330S, P331S	-	390nM	-	900nM
IgG2_N297A	-	-	-	-
IgG2_A330S, P331S,N297A	-	-	-	-
IgG4	4100nM	720nM	710nM	1nM
IgG4_S228P	3000nM	810nM	850nM	1nM
IgG4_S228P, L235E	2400nM	1200nM	1100nM	60nM
IgG4_S228P, E233P, F234V, L235A, delG236	-	1600nM	-	2100nM

Việc không có mặt liên kết được biểu diễn là "-"

Ví dụ 7 – Xác định liên kết C1q của biến thể Fc

Độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) được điều tiết bởi protein bổ thể C1q và sự hoạt hóa tầng bổ thể. Việc liên kết của nhiều nồng độ khác nhau của bổ thể C1q với nhiều cấu trúc SIRP-α Fc khác nhau được xác định bởi thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA). Các thể dung hợp SIRP-α Fc thu được ở nồng độ 5µg/mL trong PBS, độ pH=7,4 và được sử dụng để phủ các giếng đôi của đĩa 96 giếng Nunc Immulon 4HBX ELISA (sử dụng 50µL/giếng) qua đêm ở 4°C. Ngày hôm sau, các đĩa được rửa năm lần bằng đệm rửa (PBS và Tween-20 0,05%) và được ủ với 200µL/giếng đệm phong bế (PBS và BSA 0,5%) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa năm lần và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng với 0, 0,13, 0,41, 1,23, 3,7, 11,1, 33,3, 100 µg/mL C1q trong đệm thử nghiệm (PBS, BSA 0,5%, Tween-20 0,05%, CHAPS 0,25%, EDTA 5mM, và NaCl 0,35%). Các đĩa được rửa và ủ trong 1 giờ với 50µl/giếng C1q của cừu kháng người được liên hợp HRP ở nồng độ 2,0µg/mL trong đệm thử nghiệm. Các đĩa được rửa năm lần và được ủ trong ~10 phút với TMB (1-Step Ultra TMB-ELISA, Thermo Sci. Cat. # 34028). Cuối cùng, 50µL/giếng dung dịch dừng Pierce/Thermo Sci. (axit sulfuric 0,16M, cat. # N600) được bổ sung và đĩa được đọc ở độ hấp thụ 450nm với tham chiếu 570nm. Các đĩa không có thể dung hợp SIRP-α – Fc được chạy để kiểm soát liên kết không đặc hiệu của C1q hoặc kháng thể phát hiện được tiếp hợp HRP với đĩa. Các đĩa không có C1q được chạy để kiểm soát liên kết không đặc hiệu của kháng thể phát hiện được tiếp hợp HRP với thể dung hợp SIRP-α – Fc hoặc với đĩa.

Như được thể hiện trên FIG.14, cả IgG1 kiểu dại (SEQ ID NO: 123) và IgG2 kiểu dại (SEQ ID NO: 126) đều liên kết với C1q theo cách phụ thuộc liều. Ngược lại, biến thể IgG1 IgG1_AAA (SEQ ID NO: 124); IgG1_N297A (SEQ ID NO: 125); và IgG1_AAA_N297A (SEQ ID NO: 96) chứng minh hoạt tính liên kết C1q giảm đáng kể và phát hiện được ít nhất. Tương tự, biến thể IgG2 IgG2_ A330S, P331S (SEQ ID NO: 127); IgG2_N297A (SEQ ID NO: 128); và IgG2_N297A, A330S, P331S (SEQ ID NO: 129) cũng chứng minh hoạt tính liên kết C1q giảm đáng kể và phát hiện được ít nhất. Hoạt tính liên kết C1q giảm và phát hiện được ít nhất này của biến thể IgG1 và IgG2 là tương đương với IgG4 kiểu dại (SEQ ID NO: 130), mà không liên kết với C1q.

Ví dụ 8 – Sản xuất Fc kiểu dại và biến thể Fc

Bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu trong bản mô tả và theo các phương án của sáng chế, polypeptit Fc kiểu dại và biến thể Fc của bảng 7 được tạo ra.

Ví dụ 9 – Sản xuất biến thể SIRP-α và polypeptit biến thể Fc

Bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu trong bản mô tả và theo các phương án của sáng chế, các SIRP-α biến thể D1-polypeptit biến thể Fc sau đây được tạo ra như được thể hiện trong bảng 22 dưới đây. Liên kết với CD47 của người được xác định bằng các phương pháp như được mô tả trong ví dụ 1.

Bảng 22. Ái lực liên kết CD47 của polypeptit biến thể Fc biến thể SIRP-α.

SEQ ID NO:	**K_D (M)**
96	$3,51 \times 10^{-11}$
97	$1,09 \times 10^{-9}$
98	$8,73 \times 10^{-11}$
99	$8,95 \times 10^{-10}$
100	$1,79 \times 10^{-9}$
101	$8,90 \times 10^{-10}$
102	$3,79 \times 10^{-10}$
103	$2,56 \times 10^{-10}$
104	$9,19 \times 10^{-11}$
105	$3,16 \times 10^{-11}$
106	$8,11 \times 10^{-10}$
107	$2,19 \times 10^{-11}$
108	$4,78 \times 10^{-10}$
109	$2,15 \times 10^{-9}$
110	$6,53 \times 10^{-10}$
111	$3,15 \times 10^{-10}$
112	$2,22 \times 10^{-10}$
113	$1,32 \times 10^{-10}$
114	$3,43 \times 10^{-11}$
115	$4,98 \times 10^{-10}$
135	$3,46 \times 10^{-9}$
136	$1,19 \times 10^{-10}$

Ví dụ 10 – Sự thực bào của SIRP-α - biến thể Fc

Để thu được các thông số đo định lượng của sự thực bào, thử nghiệm thực bào được sử dụng trong đó các đại thực bào nguyên thủy của người và các tế bào khối u được đánh dấu GFP+ hoặc CFSE được đồng nuôi cấy với cấu trúc polypeptit biến thể Fc được nêu trong bản mô tả. Các vật liệu và phương pháp sau đây được sử dụng:

Môi trường nuôi cấy dòng tế bào khối u

Các tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza, MM1R, và N87 được duy trì trong môi trường sinh trưởng chứa RPMI (Gibco) bổ sung 10% huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt (Gibco), 1% penixilin/streptomyxin (Gibco), và 1% Glutamax (Gibco). Các tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza và N87 được cho phát triển dưới dạng lớp đơn dính và tế bào MM1R được cho phát triển trong huyền phù.

Sự phái sinh và nuôi cấy đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người

Lớp trung gian (buffy coat) của máu toàn phần được pha loãng tỷ lệ 1:2 bằng nước muối đệm phosphat (PBS, Gibco). Máu pha loãng được chia vào hai ống nghiệm và được đặt ở dưới với 20ml Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare). Các ống nghiệm được ly tâm trong 30 phút ở tốc độ 400 x g. Tế bào đơn nhân máu ngoại biên (PBMC) được gom từ bề mặt chung, được rửa hai lần bằng cách bổ sung 40ml PBS, được ly tâm trong 10 phút ở 100 x g, và được tạo huyền phù lại trong đệm FACS (PBS với 0,5% albumin huyết thanh bò (Gibco)). Các đơn bào CD14+ được tinh sạch bằng phương pháp chọn lọc âm sử dụng kit phân tách đơn bào II (Miltenyi Biotec) và cột LS (Miltenyi Biotec) theo quy trình của nhà sản xuất. Các đơn bào CD14+ được gieo vào đĩa nuôi cấy mô 15cm (Corning) ở mật độ 10 triệu tế bào mỗi đĩa trong 25ml môi trường biệt hóa chứa IMDM (Gibco) bổ sung 10% huyết thanh AB của người (Corning), 1% penixilin/streptomyxin, và 1% Glutamax. Các tế bào được nuôi cấy trong từ bảy đến mười ngày.

Thử nghiệm thực bào in vitro

Các tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza và N87 được lấy ra từ đĩa nuôi cấy bằng cách rửa hai lần bằng 20ml PBS và ủ trong 10ml TrypLE Select (Gibco) trong 10 phút ở 37°C. Tế bào được lấy ra bằng cái nạo tế bào (Corning), được ly tâm, rửa trong PBS, và được tạo huyền phù lại trong IMDM. Tế bào MM1R và N87 được đánh dấu bằng kit

tăng sinh tế bào Celltrace CFSE (Thermo Fisher) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và được tạo huyền phù lại trong IMDM. Các đại thực bào được lấy ra khỏi đĩa môi trường nuôi cấy bằng cách rửa hai lần bằng 20ml PBS và ủ trong 10ml TrypLE Select trong 20 phút ở 37°C. Các tế bào được lấy bằng cái nạo tế bào (Corning), được rửa trong PBS, và tạo huyền phù lại trong IMDM.

Thử nghiệm thực bào được tập hợp trong các đĩa 96 giếng đáy chữ U gắn siêu thấp (Corning) chứa 100.000 tế bào DLD-1 GFP Luciferaza, MM1R, hoặc N87, các dung dịch pha loãng theo dãy năm lần của SIRP-α – biến thể Fc từ 1000nM đến 64pM, và cetuximab (kháng thể tuyệt đối - Absolute Antibody), daratumumab, hoặc kháng thể đối chứng của cùng một isotyp (Southern Biotech) ở 1 µg/ml. Các đĩa được ủ sơ bộ 30 phút ở 37°C trong tủ ủ được làm ẩm có 5% cacbon dioxit, sau đó bổ sung 50.000 đại thực bào. Các đĩa được ủ hai giờ ở 37°C trong tủ ủ được làm ẩm có 5% cacbon dioxit. Tế bào được tạo viên bằng cách ly tâm trong năm phút ở 400 x g và được rửa trong 250µl đệm FACS. Đại thực bào được nhuộm trên đá lạnh trong 15 phút trong 50µl đệm FACS chứa 10µl chất phản ứng phong bế FcR của người (Miltenyi Biotec), 0,5µl BV421 kháng CD33 (Biolegend), và 0,5 µl APC-Cy7 kháng CD206 (Biolegend). Tế bào được rửa trong 200µl đệm FACS, rửa trong 250µl PBS, và được nhuộm trên đá lạnh trong 30 phút trong 50µl Fixable Viability Dye eFluor 506 (ebioscience) được pha loãng tỷ lệ 1:1000 trong PBS. Tế bào được rửa hai lần trong 250µl đệm FACS và được cố định trong 30 phút trên đá lạnh trong 75µl Cytofix (BD Biosciences). Tế bào được rửa trong 175µl đệm FACS và được tạo huyền phù lại trong 75µl đệm FACS. Tế bào được phân tích trên FACS Canto II (BD Biosciences), với việc phân tích số liệu sau đó bằng Flowjo 10.7 (Treestar). Các tế bào chết được loại bỏ bằng cách cho đi qua cổng quần thể âm tính e506. Các đại thực bào ăn tế bào khối u được xác định là tế bào dương tính đối với CD33, CD206, và GFP hoặc CFSE. Năm cấu trúc polypeptit chứa biến thể SIRP-α miền D1 được dung hợp với biến thể Fc tương ứng được kiểm tra sự thực bào *in vitro*:

1) (SEQ ID NO: 105)

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQ
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2) (SEQ ID NO: 127)

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQ
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

3) (SEQ ID NO: 96)

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQ
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4) (SEQ ID NO: 124)

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQ
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

5) (SEQ ID NO: 134)

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQ
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSAAAPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Kết quả

FIG.7 thể hiện sự thực bào tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người với sự có mặt của SEQ ID NO: 105 (biến thể Fc IgG2_A330S, P331S, N297A) và SEQ ID NO: 127 (biến thể Fc IgG2_A330S, P331S). Cụ thể, FIG.7 chỉ ra rằng SEQ ID NO: 105 (biến thể Fc IgG2_A330S, P331S, N297A) (khi có mặt hoặc vắng mặt kháng thể đối chứng IgG1,k) có sự thực bào bị loại bỏ trong thử nghiệm thực bào dưới dạng chất đơn mặc dù nó có thể gia tăng sự thực bào cetuximab (CTX) (SEQ ID NO: 105 + CTX). Ngược lại, polypeptit có biến thể Fc IgG2_A330S, P331S (SEQ ID NO: 127 + IgG1,k) có hoạt tính thực bào có thể đo được dưới dạng chất đơn. Phần trăm các đại thực bào ăn tế bào khối u và là GFP^+ được chỉ ra trên trục y (FIG.7). Sự tập trung của các vị trí liên kết CD47 từ việc bổ sung SEQ ID NO: 105 và SEQ ID NO: 127 được chỉ ra trên trục x. Tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza và đại thực bào được ủ với nồng độ chỉ định của SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107 và CTX (1ug/mL) và kháng thể đối chứng (IgG1, k). Tế bào cũng được ủ với PBS cộng thêm cetuximab (đường thẳng được đánh dấu PBS + CTX) hoặc PBS cộng thêm kháng thể đối chứng của cùng một isotyp (đường thẳng được đánh dấu PBS + IgG1k).

FIG.8 thể hiện sự thực bào của tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người với sự có mặt của SEQ ID NO: 96 (biến thể Fc IgG1 L234A, L235A, G237A, N297A và SEQ ID NO: 124 (biến thể Fc IgG1 L234A, L235A, G237A). Cụ thể, FIG.8 chỉ ra rằng biến thể Fc IgG1 L234A, L235A, G237A, N297A (SEQ ID NO: 96) và biến thể Fc IgG1 L234A, L235A, G237A (SEQ ID NO: 124) có sự thực bào bị loại bỏ trong thử nghiệm thực bào dưới dạng chất đơn. Các số liệu này được trình bày lần lượt bởi các đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO 96 + IgG1, k và SEQ ID NO: 124 + IgG1,k. Thú vị là, cả polypeptit SEQ ID NO: 96 và SEQ ID NO: 124 đều tăng tỷ lệ thực bào của kháng thể đặc hiệu khối u, CTX. Như được thể hiện trên FIG.8, phần trăm các đại thực bào ăn tế bào khối u và là GFP+ được chỉ ra trên trục y. Sự tập trung của các vị trí liên kết CD47 từ việc bổ sung SEQ ID NO: 96 và SEQ ID NO: 124 được chỉ ra trên trục x. Tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza và đại thực bào

được ủ với CTX ở 1 µg/mL và nồng độ chỉ định của SEQ ID NO: 96 (đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO: 96 + CTX) hoặc SEQ ID NO: 124 (đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO: 124 + CTX). Để xác định tác dụng không đặc hiệu của cetuximab đối với sự thực bào, các tế bào được ủ với kháng thể đối chứng của cùng một isotyp là cetuximab và nồng độ chỉ định của SEQ ID NO: 96 (đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO: 96 + IgG1,k) hoặc SEQ ID NO: 124 (đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO: 124 + IgG1,k). Các tế bào cũng được ủ với PBS cộng thêm cetuximab (đường thẳng được đánh dấu PBS + CTX) hoặc PBS cộng thêm kháng thể đối chứng của cùng một isotyp (đường thẳng được đánh dấu PBS + IgG1k).

FIG.9 thể hiện sự thực bào của tế bào khối u DLD-1-GFP-Luciferaza bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người với sự có mặt của SEQ ID NO: 134 (biến thể Fc IgG4_S228P). Cụ thể, FIG.9 chỉ ra rằng cấu trúc SEQ ID NO: 134 có hoạt tính thực bào tương đương với chất đơn trong sự thực bào *in vitro*. Như được thể hiện trên FIG. 9, phần trăm các đại thực bào ăn tế bào khối u và là GFP+ được chỉ ra trên trục y. Sự tập trung của các vị trí liên kết CD47 từ việc bổ sung SEQ ID NO: 134 được chỉ ra trên trục x. Tế bào DLD-1-GFP-Luciferaza và đại thực bào được ủ với nồng độ chỉ định của SEQ ID NO: 134 (đường thẳng được đánh dấu SEQ ID NO: 134 + môi trường). Tế bào cũng được ủ với kháng thể đối chứng (IgG1, k; hình vuông màu đen).

Ví dụ 11 – Sản xuất biến thể SIRP-α và Polypeptit HSA

Ngoài ra, bằng cách sử dụng phương pháp được nêu trong bản mô tả và theo các phương án theo sáng chế, polypeptit SIRP-α biến thể D1 được biểu hiện bằng cách dung hợp với polypeptit HSA, như được thể hiện trong bảng 23 dưới đây. Liên kết với CD47 của người được xác định bằng các phương pháp như được mô tả trong ví dụ 1.

Bảng 23. Ái lực liên kết CD47 của biến thể SIRP-α được dung hợp với polypeptit HSA

SEQ ID NO:	**K_D (M)**
150	$4{,}53 \times 10^{-10}$
151	$5{,}54 \times 10^{-9}$
152	$2{,}78 \times 10^{-10}$
153	$4{,}24 \times 10^{-9}$
154	$2{,}35 \times 10^{-10}$
155	$1{,}11 \times 10^{-8}$

157	$2,15 \times 10^{-9}$
158	$1,09 \times 10^{-9}$
159	$7,6 \times 10^{-10}$

Ví dụ 12 – Chu kỳ bán rã kéo dài kết hợp với polypeptit biến thể SIRP-α

Như được thể hiện trong bảng 24 và FIG.10, polypeptit SIRP-α biến thể D1 chứa thể dung hợp Fc và HSA có thể có chu kỳ bán rã được kéo dài so với một mình SIRP-α biến thể D1. Ví dụ, polypeptit SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với Fc như được trình bày bởi SEQ ID NO: 104 và polypeptit SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với HSA như được trình bày bởi SEQ ID NO: 159 có chu kỳ bán rã tăng so với polypeptit SIRP-α biến thể D1 không được dung hợp với Fc hoặc HSA như được trình bày bởi SEQ ID NO: 85. Việc kéo dài chu kỳ bán rã có thể là do khả năng của polypeptit SIRP-α biến thể D1 được dung hợp với Fc và HSA trong việc liên kết với FcRn, mà có thể liên quan đến sự tuần hoàn kéo dài.

Bảng 24. Số đo chu kỳ bán rã đối với điều trị liều đơn với polypeptit biến thể SIRP-α

SEQ ID NO:	**Liều lượng**	**Chu kỳ bán rã (giờ)**
104	10 mg/kg	41,10
159	10 mg/kg	24,54
85	10 mg/kg	8,20

Phương pháp được sử dụng cho ví dụ này là như sau. Tóm tắt lại, chuột nhắt đực CD-1 có cân nặng khoảng 25g thu được từ Harlan Labs, và được sử dụng cho nghiên cứu PK liều đơn của hợp chất được trình bày bởi SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 159, và SEQ ID NO: 85. Mỗi hợp chất được bào chế ở liều làm việc 5mg/mL. Lượng của liều dùng được điều chỉnh dựa vào trọng lượng của mỗi con chuột, đảm bảo rằng mỗi con chuột được cho dùng liều ở 1, 3 và 10 mg/kg. Các hợp chất được đưa vào trong tĩnh mạch thông qua tĩnh mạch đuôi của chuột. Ba con chuột được cho dùng liều cho từng thời điểm ở từng mức liều dùng với từng hợp chất. Sau khi cho dùng liều, các con chuột được lấy máu ở 8 thời điểm như sau: 0,25, 1, 4, 8, 24, 48, 72 và 120 giờ. 500µL máu toàn phần được gom vào ống nghiệm cỡ nhỏ bằng cách cho chảy theo quỹ đạo. Mẫu

máu toàn phần được để yên trong 30 phút để tách huyết thanh. Sau đó, các mẫu được ly tâm trong 10 phút ở 4°C ở RCF bằng 1000. Sau đó, huyết thanh được chuyển vào ống 0,5mL trong 40 phút xử lý và được giữ lạnh đông cho đến khi phân tích.

Số liệu đối với SEQ ID NO: 104 được thu nhận bằng cách sử dụng quy trình ELISA Fc của người. Tóm tắt lại, các đĩa 96 giếng Immulon 4HBX ELISA được phủ (Thermo Scientific cat. #3855) 2µg/ml, 100 µl/giếng CD47 được tinh sạch qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1x đệm phủ kháng nguyên (ImmunoChemistry Technologies, cat. # 6248). Các giếng được rửa 5 lần bằng 200 – 300 µL/giếng 1x TBST (nước muối đệm Tris + Tween-20 0,05%) (Thermo Scientific 20x, cat. # 28360). Các giếng được phong bế bằng 200 µL/giếng BSA 7,5% trong PBS (GIBCO, cat. # 15260-037) trong 1-2 giờ. Các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50 µL/giếng đường cong chuẩn, mẫu kiểm soát chất lượng (QC) và các mẫu chưa biết được pha loãng trong huyết thanh chuột CD1 thông thường được pha loãng tỷ lệ 1:4 trong TBS được bổ sung. Đường cong chuẩn, QC và mẫu chưa biết được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các nồng độ đối với các đường cong chuẩn là như sau: 0,2500µg/mL; 0,1250µg/mL; 0,0625µg/mL; 0,0313µg/mL; 0,0156µg/mL; 0,0078µg/mL; 0,0039µg/mL; 0,0020µg/mL; 0,0010µg/mL; 0,0005µg/mL; 0,00025µg/mL; và 0,00000µg/mL. Mẫu kiểm soát chất lượng (QC) được làm đông và được chia phần, và protein đường cong chuẩn ở các nồng độ "cao", "trung bình" và "thấp" trên đường cong tuyến tính của đường cong chuẩn đóng vai trò làm đối chứng để đảm bảo rằng thử nghiệm hoạt động tốt là như sau: QC cao = 0,125 µg/ml; QC trung bình = 0,016 µg/ml; và QC thấp = 0,004 µg/ml.

Sau đó, các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300µL/giếng 1x TBST. 50µL/giếng của 0,25ug/mL kháng thể đa dòng Fc IgG của dê kháng người Abbexa (11,6 mg/mL dung dịch gốc, Abbexa cat. # abx023511) được pha loãng vào 1x TBST + BSA 1% được bổ sung và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50 µL/giếng của 0,125 µg/mL thể liên hợp IgG thỏ kháng dê – HRP ZyMax / Invitrogen (Thermo Scientific, cat. # 81-1620), được pha loãng vào TBST + BSA 1% được bổ sung và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các giếng được rửa 6 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. Các bước và các chất phản ứng sau đây được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng: 0 µL/giếng 1-Step Ultra TMB - ELISA nhiệt độ trong phòng (Thermo Scientific cat. # 34028) được bổ sung và được ủ 2-5 phút ở nhiệt

độ trong phòng cho đến khi hiện màu đủ. 50µL/giếng của dung dịch dừng ở nhiệt độ trong phòng (axit sulfuric 0,16M, Thermo Scientific cat. # N600) được bổ sung ngay và được trộn kỹ. Các đĩa được đọc ngay trong quang phổ kế ở O.D. 450 và ở O.D. 570. Giá trị đọc O.D. 570 là giá trị nền được trừ đi từ giá trị đọc O.D. 450. Bằng cách sử dụng chương trình phần mềm như Molecular Devices SoftMax Pro hoặc Graph Pad Prism, các giá trị đường cong chuẩn được vẽ đồ thị sử dụng đường cong phù hợp 4 thông số và các nồng độ của mẫu chưa biết được nội suy từ đường cong chuẩn sử dụng phần mềm này.

Số liệu đối với SEQ ID NO: 85 được thu nhận bằng cách sử dụng quy trình His Tag ELISA. Các đĩa 96 giếng Immulon 4HBX ELISA (Thermo Scientific cat. #3855) được phủ 2µg/mL, 100 µL/giếng CD47 được tinh sạch qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1x đệm phủ kháng nguyên (ImmunoChemistry Technologies, cat. # 6248). Các giếng được rửa 5 lần bằng 200 – 300 µL/giếng sử dụng 1x TBST (nước muối đệm Tris + Tween-20 0,05%) (Thermo Scientific 20x, cat. # 28360). Các giếng được phong bế bằng 200 µL/giếng BSA 7,5% trong PBS (GIBCO, cat. # 15260-037) trong 1-2 giờ. Các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50 µL/giếng đường cong chuẩn, mẫu kiểm soát chất lượng (QC) và mẫu chưa biết được pha loãng trong huyết thanh chuột CD1 thông thường được pha loãng tỷ lệ 1:4 trong TBS được bổ sung. Các đường cong chuẩn, QC và mẫu chưa biết được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nồng độ đường cong chuẩn là như sau: 0,12500µg/mL; 0,06250µg/mL; 0,03125µg/mL; 0,01563µg/mL; 0,00781µg/mL; 0,00391µg/mL; 0,00195µg/mL; 0,00098µg/mL; và 0,00000µg/mL. Mẫu kiểm soát chất lượng (QC) được làm đông và được chia phần, và protein đường cong chuẩn ở các nồng độ "cao", "trung bình" và "thấp" trên đường cong tuyến tính của đường cong chuẩn đóng vai trò làm đối chứng để đảm bảo rằng thử nghiệm hoạt động tốt là như sau: QC cao = 0,02µg/ml; QC trung bình = 0,01µg/ml; và QC thấp = 0,005µg/ml.

Sau đó, các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50 µL/giếng của 0,2 µg/mL kháng thể đa dòng được liên hợp Abcam của thỏ kháng 6x His Tag -HRP (1mg/mL dung dịch gốc, abcam cat. # ab1187) được pha loãng vào TBST + BSA 1% được bổ sung và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 6 lần bằng 200-300 uL/giếng 1x TBST. Sau đó, các bước và các chất phản ứng sau đây được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng. 50 µL/giếng của 1-Step Ultra TMB - ELISA nhiệt độ trong

phòng (Thermo Scientific cat. # 34028) được bổ sung và được ủ 3-5 phút ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hiện màu đủ. 50µL/giếng của dung dịch dừng ở nhiệt độ trong phòng (axit sulfuric 0,16M, Thermo Scientific cat. # N600) được bổ sung ngay và được trộn kỹ. Các đĩa được đọc ngay trong quang phổ kế ở O.D. 450 và O.D. 570. Giá trị đọc O.D. 570 là giá trị nền được trừ đi từ giá trị đọc O.D. 450. Bằng cách sử dụng chương trình phần mềm như Molecular Devices SoftMax Pro hoặc Graph Pad Prism, các giá trị đường cong chuẩn được vẽ đồ thị sử dụng đường cong phù hợp 4 thông số và các nồng độ của mẫu chưa biết được nội suy từ đường cong chuẩn sử dụng phần mềm này.

Số liệu đối với SEQ ID NO: 159 được thu nhận bằng cách sử dụng quy trình HSA ELISA. Các đĩa 96 giếng Immulon 4HBX ELISA (Thermo Scientific cat. #3855) được phủ 2ug/ml, 100ul/giếng CD47 tinh sạch qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1x đệm phủ kháng nguyên (ImmunoChemistry Technologies, cat. # 6248). Các giếng được rửa 5 lần bằng 200 – 300 µL/giếng sử dụng 1x TBST (nước muối đệm Tris + Tween-20 0,05%) (Thermo Scientific 20x, cat. # 28360). Các giếng được phong bế bằng 200 µL/giếng đệm phong bế Li-Cor Odyssey (TBS) (Li-Cor, cat. # 927-50000) trong 2 giờ, và đệm phong bế chứa albumin không được sử dụng. Các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50 uL/giếng đường cong chuẩn, mẫu kiểm soát chất lượng (QC) và mẫu chưa biết được pha loãng trong huyết thanh chuột CD1 thông thường được pha loãng tỷ lệ 1:4 trong TBS được bổ sung. Các đường cong chuẩn, QC và mẫu chưa biết được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Các nồng độ đối với các đường cong chuẩn là như sau: 3,20µg/ml; 1,60µg/ml; 0,80µg/ml; 0,40µg/ml; 0,20µg/ml; 0,10µg/ml; 0,05µg/ml; 0,025µg/ml; và 0,00µg/ml. Mẫu kiểm soát chất lượng (QC) được làm đông và được chia phần, và protein đường cong chuẩn ở các nồng độ "cao", "trung bình" và "thấp" trên đường cong tuyến tính của đường cong chuẩn đóng vai trò làm đối chứng để đảm bảo rằng thử nghiệm hoạt động tốt là như sau: QC cao = 0,6 µg/ml; QC trung bình = 0,3 µg/ml; QC thấp = 0,15 µg/ml, và QC thấp = 0,01µg/ml.

Sau đó, các giếng được rửa 5 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. 50µL/giếng của 1 µg/ml thỏ kháng HSA-HRP liên hợp Thermo Scientific/Pierce (Thermo Scientific cat. # PA1-26887) được pha loãng vào 1x TBST được bổ sung và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 6 lần bằng 200-300 µL/giếng 1x TBST. Sau đó, các bước và các chất phản ứng sau được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng. 50 µL/giếng

cơ chất 1-Step Ultra TMB - ELISA nhiệt độ trong phòng (Thermo Scientific, cat. # 34028) được bổ sung và được ủ 3-5 phút ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hiện màu đủ. 50µl/giếng của dung dịch dừng TMB nhiệt độ trong phòng (dung dịch axit sulfuric 0,16M, Thermo Scientific cat. # N600) được bổ sung và được trộn kỹ. Các đĩa được đọc ngay trong quang phổ kế ở O.D. 450 và O.D. 570. Giá trị đọc O.D. 570 là giá trị nền được trừ đi từ giá trị đọc O.D. 450. Bằng cách sử dụng chương trình phần mềm như Molecular Devices SoftMax Pro hoặc Graph Pad Prism, các giá trị đường cong chuẩn được vẽ đồ thị sử dụng đường cong phù hợp 4 thông số và các nồng độ của mẫu chưa biết được nội suy từ đường cong chuẩn sử dụng phần mềm này.

Ví dụ 13 – Sự ngưng kết hồng cầu giảm được chứng minh bởi các polypeptit biến thể SIRP-α

Như được thể hiện trên FIG.11, polypeptit SIRP-α biến thể D1 chứng minh sự ngưng kết hồng cầu giảm hoặc bị triệt tiêu. Cụ thể là, khi sự ngưng kết hồng cầu xảy ra, màu đỏ lan rộng được thể hiện thay cho chấm đỏ, như được thể hiện đối với đối chứng dương B6H12. Đối với polypeptit SIRP-α biến thể D1 được kiểm tra trên FIG.11, có sự giảm hoặc không còn hiện tượng ngưng kết hồng cầu.

Phương pháp được sử dụng trong ví dụ này là như sau: lớp trung gian của máu toàn phần của người nhận được từ Stanford University Blood Center và được pha loãng tỷ lệ 1:2 bằng nước muối đệm phosphat (PBS, Gibco). Máu pha loãng được chia vào hai ống nghiệm và được đặt phía dưới với 20ml Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare). Các ống nghiệm được ly tâm trong 30 phút ở 400 x g. Chất nổi bề mặt được loại bỏ và viên hồng cầu được rửa hai lần bằng cách bổ sung 30mL PBS và ly tâm ở 3500 RPM. Sau đó, thử nghiệm ngưng kết hồng cầu được tiến hành như sau: hồng cầu của người được pha loãng trong PBS và được chuyển vào đĩa polystyren 96 giếng (Corning) ở 4 triệu tế bào với mỗi giếng ở lượng 75µL. Các dung dịch pha loãng theo dãy năm lần của protein chỉ định được bổ sung vào các giếng ở lượng 75µL PBS, với nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 1000nM đến 0,488nM. Làm đối chứng âm, một mình PBS được bổ sung vào một hàng giếng. Các hồng cầu lắng xuống đáy giếng, tạo ra viên nhỏ và được định rõ. Làm đối chứng dương, tế bào được xử lý với kháng thể kháng CD47 B6H12 (ebioscience). Kháng thể này gây ngưng kết hồng cầu ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 8 đến 63nM, được chỉ ra bởi sự tạo ra viên tế bào cỡ lớn và lan rộng. Trong số các cấu trúc được kiểm tra, polypeptit gốc IgG2 (SEQ ID NO: 109 và SEQ ID NO: 113) gây

ngưng kết hồng cầu yếu ở nồng độ 4 và 8nM. Không quan sát thấy sự ngưng kết hồng cầu với tất cả các cấu trúc polypeptit khác (gốc IgG1 và gốc HSA).

Ví dụ 14 – Hoạt tính kháng khối u của SEQ ID NO: 211 trong mẫu khối u đồng sinh của chuột nhắt

Chuột nhắt C57BL/6 (con cái, 7 đến 10 tuần tuổi) thu được từ Charles River Laboratory được sử dụng. Dòng tế bào ung thư tuyến ruột kết MC38 của chuột được khôi phục từ dung dịch gốc lạnh đông và cho phát triển trong RPMI 1640 chứa 10% huyết thanh thai bò, penixilin-streptomyxin, và L-glutamin. Tế bào được quay và tạo huyền phù lại ở nồng độ 2E+07 tế bào/mL trong môi trường không chứa huyết thanh không có chất phụ gia. Vào ngày 7 (nghĩa là, 7 ngày trước ngày tiến hành dự kiến), các con chuột được cấy bằng cách tiêm dưới da vào sườn trái 100µL (2,0 x 10^6 tế bào) mỗi con chuột MC38 được chuẩn bị mới trong nước muối đệm phosphat (PBS). Khi khối u đạt đến thể tích trung bình xấp xỉ 50mm^3, năm mươi con chuột với khối u đã thiết lập và thể trọng vừa phải được chọn ngẫu nhiên vào 5 nhóm điều trị (nhóm 1-5, n=10 con mỗi nhóm). Bắt đầu ở ngày 1, các con chuột của các nhóm từ 1 đến 5 được điều trị lần lượt bằng chất dẫn thuốc (PBS), kháng mPD-L1 (dòng 10F.9G2, 200 µg), SEQ ID NO: 211 (200 µg), kháng mPD-L1 (200 µg) + SEQ ID NO: 211 (100 µg), hoặc kháng mPD-L1 (200 µg) + SEQ ID NO: 211 (200 µg). Các liều được tiến hành bằng cách tiêm trong màng bụng (IP) 0,05 mL/con vào ngày 1, 4 và 7.

SEQ ID NO: 211 được tạo ra bằng phương pháp dung hợp di truyền SED ID NO: 206 với monome miền Fc. SEQ ID NO: 206 chứa đột biến được thấy là cải thiện liên kết với CD47 của chuột. Số liệu liên kết được trình bày trong bảng 18.

SEQ ID NO: 211

EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLRPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRD
GPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGIPDDVEFKSGA
GTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Các quan sát lâm sàng và thể trọng được giám sát nhờ vào nghiên cứu trong thời gian lên đến ngày 42. Kích thước khối u được đo hai lần một tuần, và khi hoàn thành nghiên cứu, các kích thước phụ (chiều rộng, W, và chiều cao, H) và chính (chiều dài, L) thẳng góc được đo sử dụng thước cặp cỡ nhỏ (Mitutoyo, Aurora, Illinois). Thể tích khối u (mm^3) được tính sử dụng công thức cho thể tích hình cầu dạng elip (L x W x H / 2). Các động vật nghiên cứu được cho chết nhân đạo trong quá trình nghiên cứu khi thể tích khối u ở từng con vật vượt quá (hoặc xấp xỉ) 2500mm^3. Số con vật còn lại trong nghiên cứu cho tới ngày 42 được sử dụng để phân tích khả năng sống sót.

Khối u phát triển đến các mức độ khác nhau trong cả năm nhóm. Trong số các con chuột được cho dùng liều chất dẫn thuốc hoặc SEQ ID NO: 211 (200µg) (lần lượt là nhóm 1 và 3), việc giết nhân đạo bắt đầu trong tuần thứ 4 (từ ngày 25) và tất cả các con vật trong các nhóm này được làm chết cho đến cuối tuần thứ 5 (ngày 35). Trong số các con chuột được cho dùng liều kháng mPD-L1 (một mình hoặc kết hợp với SEQ ID NO: 211; nhóm 2, 4, và 5), việc giết nhân đạo bắt đầu trong tuần thứ 5 (từ ngày 29 hoặc 32) nhưng tập hợp con (40-70%) của các con vật này sống sót đến cuối giai đoạn nghiên cứu (ngày 42). FIG.12 chỉ ra đường cong sống sót với mỗi nhóm điều trị trong suốt giai đoạn nghiên cứu. Về số lượng, nhóm điều trị bằng kháng mPD-L1 cộng thêm 200µg SEQ ID NO: 211 có số lượng con sống sót cao nhất, sau đó là nhóm điều trị kháng mPD-L1 cộng thêm 100µg SEQ ID NO: 211 và nhóm chỉ có một mình kháng mPD-L1, với lần lượt 7 trong số 10 (70%), 5 trong số 10 (50%) và 4 trong số 10 (40%) con vẫn còn ở ngày 42 (bảng 25). Khả năng sống sót trung bình lần lượt là 29 và 30,5 ngày đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc (nhóm 1) và bằng một mình SEQ ID NO: 211 (nhóm 3). Khả năng sống sót trung bình tăng lên 42 ngày đối với việc điều trị lần lượt bằng một mình kháng mPD-L1 (nhóm 2) và kháng PD-L1 cộng thêm 100µg SEQ ID NO: 211 (nhóm 4). Khả năng sống sót trung bình đối với việc điều trị bằng kháng mPD-L1 cộng thêm 200µg SEQ ID NO: 211 (nhóm 5) không được xác định là lớn hơn 50% lượng con vật vẫn còn ở cuối giai đoạn nghiên cứu (ngày 42).

Bảng 25. Số liệu khả năng sống sót của con vật.

		Số lượng con vật còn sống vào ngày chỉ định												
Nhóm	Điều trị (3 liều IP - vào ngày 1, 4 và 7)	1	4	7	11	14	18	22	25	29	32	35	39	42

1	PBS	10	10	10	10	10	10	10	6	1	0	0	0	0
2	kháng mPD-L1 (200µg)	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	7	5	4
3	SEQ ID NO: 211 (200µg)	10	10	10	10	10	10	10	9	5	1	0	0	0
4	kháng mPD-L1 (200µg) + SEQ ID NO: 211 (100ug)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	7	6	5
5	kháng mPD-L1 (200ug) + SEQ ID NO: 211 (200µg)	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	7	7

Các khối u thể hiện sự tăng trưởng nhanh chóng trong nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc, chỉ ra sự tăng trường khối u tiếp diễn khi không có sự điều trị hiệu quả. Việc cho dùng liều 200µg SEQ ID NO: 211 (nhóm 3) tạo ra sự yếu đi đáng kể của việc tăng trưởng khối u chỉ ở các thời điểm gián đoạn (ngày 7 và 14, đối với cả thể tích khối u ban đầu và đã được chuẩn hóa) so với việc cho dùng liều chất dẫn thuốc. Việc cho dùng liều 200µg kháng mPD-L1, một mình hoặc kết hợp với SEQ ID NO: 211 (nhóm 2, 4, và 5), tạo ra sự yếu đi đáng kể của việc tăng trưởng khối u từ ngày 4 hoặc 7 (lần lượt đối với thể tích khối u ban đầu và đã được chuẩn hóa) so với việc cho dùng liều chất dẫn thuốc (FIG.13 và bảng 26). Việc bổ sung SEQ ID NO: 211 vào chế độ dùng kháng mPD-L1 (nhóm 2 so với 4 hoặc nhóm 2 so với 5) tạo ra tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u bổ sung so với việc điều trị bằng một mình kháng mPD-L1. Thể tích khối u vào ngày 22, bao gồm tỷ lệ ức chế sự tăng trưởng khối u (%TGI), được đưa ra trong bảng 26. Ngày 22 được dùng để so sánh do ngày này là thời điểm cuối tại đó tất cả các con vật vẫn còn sống. Sự ức chế tăng trưởng khối u (% TGI) vào ngày 22 so với ngày 1 lần lượt là 83%, 81% và 77% đối với nhóm sử dụng kháng mPD-L1 cộng thêm 200µg SEQ ID NO: 211, nhóm sử dụng kháng mPD-L1 cộng thêm 100µg SEQ ID NO: 211 và nhóm sử dụng một mình kháng mPD-L1 (bảng 26).

Bảng 26. Phân tích thể tích khối u

Nhóm	Chất (Ba liều vào ngày 1, 4 và 7, IP)	Thể tích khối u ngày 1 (B, mm^3)	Thể tích khối u ngày 22 (T, mm^3)	Ngày 22* so với ngày 1		Thể tích được chuẩn hóa trung bình vào ngày 22
				T-B (mm^3)	%TGI	
		Giá trị trung bình ± SD	Giá trị trung bình ± SD	Δ thể tích khối u	% Nhóm 1 Δ	% ngày 1
1	Chất dẫn thuốc	52 ± 13	2126 ± 599	2074,2	0%	4380%
2	kháng mPD-L1 (200µg)	52 ± 12	537 ± 464	484,6	77%	1062%
3	SEQ ID NO: 211 (200µg)	51 ± 12	1697 ± 679	1645,4	21%	3384%
4	kháng mPD-L1 (200µg) + SEQ ID NO: 211 (100µg)	52 ± 13	456 ± 368	404,3	81%	959%
5	kháng mPD-L1 (200µg) + SEQ ID NO: 211 (200µg)0	52 ± 11	399 ± 497	347,9	83%	728%

* Ngày 22 là ngày cuối cùng khi đó tất cả các con vật trong tất cả các nhóm vẫn còn sống.

Ví dụ 15 – Tối ưu hóa liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh ung thư

Polypeptit bao gồm SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được đồng sử dụng với chất ức chế điểm kiểm soát để điều trị các mẫu chuột nhắt mang nhiều bệnh ung thư khác nhau, ví dụ, ung thư khối u rắn và ung thư máu. Ung thư có thể được nhận diện bởi hệ miễn dịch, và trong một vài trường hợp, hệ miễn dịch có thể liên quan đến việc loại bỏ khối u. Việc phong bế các phân tử đồng ức chế, như CTLA-4, PD-1, và LAG-3, có thể bao gồm việc khuếch đại các đáp ứng tế bào T đối với khối u. Polypeptit được nêu trong

bản mô tả được sử dụng kết hợp với chất ức chế điểm kiểm soát, như chất ức chế kháng thể của CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (nivolumab, pidilizumab, MK3475 còn được biết là pembrolizumab, BMS936559, và MPDL3280A), và LAG-3 (ví dụ, BMS986016).

Khối u A20 đã thiết lập ở chuột nhắt BALB/c (ví dụ, mẫu u lympho) được điều trị bằng chất ức chế kháng thể của CTLA-4 và SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được dung hợp với biến thể Fc IgG được nêu trong bản mô tả (ví dụ, cấu trúc SIRP-α). Bắt đầu ở ngày 1, chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc (PBS), tremelimumab (200μg) + cấu trúc SIRP-α (100μg), hoặc tremelimumab (200μg) + cấu trúc SIRP-α (200μg). Liều được dùng bằng cách tiêm trong màng bụng (IP) ở 0,05 mL/con vào ngày 1, 4 và 7. Đáp ứng khối u đối với liệu pháp kết hợp được xác định hàng ngày bằng cách đo thể tích khối u. Nếu vào ngày 4, thể tích khối u của các con chuột được điều trị bằng liệu pháp kết hợp cho thấy không có sự cải thiện đáng kể, tremelimumab được thay bằng ipilimumab. Tương tự, nếu vào ngày 7, thể tích khối u của các con chuột được điều trị bằng liệu pháp kết hợp cho thấy không có sự cải thiện đáng kể, tremelimumab được thay bằng ipilimumab. Được mong đợi rằng mặc dù tremelimumab và ipilimumab nhắm đích cùng một protein điểm kiểm soát, chúng có các hiệu quả trị liệu và các tác dụng đồng vận khác nhau với cấu trúc SIRP-α do các vùng Fc khác nhau của chúng. Tremelimumab là kháng thể IgG2 có thể hiệu quả hơn khi cố định bổ thể trong khi ipilimumab là kháng thể IgG1 có thể hữu ích trong việc ngăn sự loại bỏ tế bào T hoạt hóa.

Ví dụ 16 – Phương pháp điều trị ung thư biểu hiện gen đánh dấu biểu mô

Cấu trúc polypeptit SIRP-α, như SIRP-α biến thể D1 ái lực cao (ví dụ, biến thể bất kỳ được nêu trong bảng 2, 5, và 6) được dung hợp với biến thể Fc IgG, được sử dụng để điều trị ung thư biểu hiện gen đánh dấu tế bào biểu mô. Sự thực bào tăng thu được từ việc phong bế sự dẫn truyền tín hiệu CD47, ví dụ bằng cấu trúc SIRP-α D1, có thể phụ thuộc vào sự có mặt của các đại thực bào. Do đó, việc sử dụng cấu trúc polypeptit SIRP-α D1 kết hợp với kháng thể nhắm đích gen đánh dấu biểu mô được biểu hiện ở trong hoặc trên tế bào ung thư được dùng để điều trị ung thư làm giảm nguy cơ các tác dụng phụ, ví dụ, sự thực bào tế bào biểu mô, do tỷ lệ dư thừa thấp các đại thực bào ở mặt ngoài của da.

Các mẫu ung thư ở chuột nhắt biểu hiện gen đánh dấu biểu mô, ví dụ EGFR hoặc EpCAM, được sử dụng cấu trúc SIRP-α kết hợp với kháng thể nhắm đích gen đánh dấu biểu mô, ví dụ, kháng thể kháng EGFR hoặc kháng thể kháng EpCAM. Kháng thể nhắm đích gen đánh dấu biểu mô có thể nhận diện cả tế bào ung thư và tế bào không ung thư, ví dụ tế bào không ung thư ở mặt ngoài của da. Tuy nhiên, được mong đợi là tế bào không ung thư ở mặt ngoài của da sẽ không dễ bị thực bào do tỷ lệ dư thừa thấp các đại thực bào gần da.

Ví dụ 17 – Sự thực bào bởi thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn – Fc

Để thu được các thông số đo định lượng của sự thực bào gây ra bởi thể dung hợp SIRP-α – Fc có phân tử SIRP-α đơn (ví dụ, phân tử nhánh đơn) (được mô tả trên FIG.1, 4A, và 4B), thử nghiệm thực bào với các loại tế bào khác nhau là tế bào MM1R và N87 được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả trong ví dụ 8.

Sáu cấu trúc nhánh đơn được kiểm tra sự thực bào *in vitro*. Các cấu trúc nhánh đơn này được tạo ra bằng cách sử dụng chiến lược núm và lỗ. Thể dung hợp SIRP-α Fc đime đồng nhất có SEQ ID NO: 136 được sử dụng làm so sánh nhánh kép (đối chứng). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ nhất Fc (ví dụ, A) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 139 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 138 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ hai Fc (ví dụ, B) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 141 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 140 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ ba Fc (ví dụ, C) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 139 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 142 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ tư Fc (ví dụ, D) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 141 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 143 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ năm Fc (ví dụ, E) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 147 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 146 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn thứ sáu Fc (ví dụ, F) được tạo ra từ đime khác loại có SEQ ID NO: 149 (biến thể Fc) và SEQ ID NO: 148 (thể dung hợp SIRP-α Fc). Ái lực liên kết CD47 (K_D) của SIRP-α nhánh đơn khi được kiểm tra dưới dạng monome là như sau: ~10pM (A,B), ~100pM (C, D) và ~5nM (E, F). Các trình tự được nêu trong bảng 27 dưới đây.

Bảng 27. Trình tự axit amin của thể dung hợp SIRPα – Fc để tạo cấu trúc các đime khác loại

SEQ ID NO:	Trình tự axit amin
138	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
140	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRVLIYNQRQG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCIKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
142	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	EEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREG PFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAG TELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

146	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQ GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
148	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQRQ GPFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

FIG.15-17 thể hiện sự thực bào của dòng đa u tủy 1R (MM1R) và dòng caxinom dạ dày N87 bởi các đại thực bào có nguồn gốc đơn bào của người, không phân cực. "+" và "-" lần lượt chỉ việc thêm vào hoặc không có mặt Daratumumab (Dara) trên các FIG.15-16. Trên FIG.17, "+" và "-"lần lượt chỉ việc thêm vào hoặc không có mặt Herceptin/trastuzumab (Her).

FIG.15 thể hiện cấu trúc A khi có mặt kháng thể đối chứng (IgG1,k), ví dụ, "A-" có khả năng thực bào bị triệt tiêu dưới dạng chất đơn trong khi nó có thể tăng khả năng thực bào Daratumumab (Dara), ví dụ, "A+". Tương tự, cấu trúc B khi có mặt kháng thể đối chứng (IgG1,k), ví dụ, "B-", có khả năng thực bào bị triệt tiêu dưới dạng chất đơn trong khi nó có thể tăng khả năng thực bào Daratumumab (Dara), ví dụ, "B+". Phần trăm đại thực bào ăn MM1R và là $CFSE^+$ được chỉ ra trên trục y. Sự tập trung của các vị trí liên kết CD47 từ việc bổ sung cấu trúc A, B, hoặc cấu trúc đối chứng được chỉ ra trên trục x. Mức độ thực bào tương đương với cấu trúc đối chứng (là SIRP-α nhánh kép). Mức độ thực bào thu được từ việc ủ với kháng thể kháng CD47, ví dụ B6H12 (100 nM),

tương đương với việc ủ với Dara, ví dụ PBS+. Như được chỉ ra, thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn – Fc có thể tăng khả năng thực bào Dara ngang với thể dung hợp SIRP-α nhánh kép – Fc.

FIG. 16 thể hiện cấu trúc C khi có mặt kháng thể đối chứng (IgG1,k), ví dụ, "C-" mất khả năng thực bào trong thử nghiệm thực bào dưới dạng chất đơn trong khi nó có thể tăng khả năng thực bào Daratumumab (Dara), ví dụ, "C+". Tương tự, cấu trúc D khi có mặt kháng thể đối chứng (IgG1,k), ví dụ, "D-" mất khả năng thực bào trong thử nghiệm thực bào dưới dạng chất đơn trong khi nó có thể tăng khả năng thực bào Daratumumab (Dara), ví dụ, "D+". Phần trăm đại thực bào ăn MM1R và là $CFSE^+$ được chỉ ra trên trục y. Sự tập trung các vị trí liên kết CD47 từ việc bổ sung cấu trúc C, D, hoặc cấu trúc đối chứng được chỉ ra trên trục x. Mức độ thực bào tương đương với cấu trúc đối chứng (là SIRP-α nhánh kép). Mức độ thực bào thu được từ việc ủ với kháng thể kháng CD47, ví dụ B6H12 (100 nM), tương đương với việc ủ với Dara, ví dụ PBS+. Như được chỉ ra, thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn– Fc có thể tăng khả năng thực bào Dara ngang với thể dung hợp SIRP-α nhánh kép – Fc. Như được chỉ ra, thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn– Fc có thể tăng khả năng thực bào Dara ngang với thể dung hợp SIRP-α nhánh kép – Fc.

FIG. 17 thể hiện sự thực bào khi có mặt cấu trúc SIRP-α nhánh đơn (E, F) ái lực thấp thực hiện tương tự như các ví dụ nêu trên. Như được chỉ ra, các cấu trúc SIRP-α nhánh đơn (E, F) ái lực thấp này kết hợp với Herceptin cho thấy khả năng thực bào của tế bào N87 ngang bằng với một mình Herceptin (PBS+). Do đó, ái lực 5nM đối với CD47 là không đủ cho thể dung hợp SIRP-α nhánh đơn-Fc tăng cường thêm sự thực bào *in vitro* khi kết hợp với Herceptin.

Ví dụ 17 – Tính phản ứng chéo của SIRP-α biến thể D1 ái lực cao

Các polypeptit của SIRP-α biến thể D1 ái lực cao được tạo ra như được nêu ở trên. Liên kết với CD47 của người, chuột nhắt, và chuột được xác định bằng cách sử dụng SPR như được đo bằng thiết bị Biacore T100 (GE Healthcare) và Proteon XPR36 (Bio-rad, Hercules, CA) như được mô tả trong ví dụ 1. SEQ ID NO: 215 là biến thể SIRP-α D1 đã xử lý không liên kết với CD47 của người, chuột nhắt, hoặc chuột và được dùng làm đối chứng âm.

Bảng 28. Ái lực liên kết CD47 chéo loài đại diện đối với biến thể SIRP-α ái lực cao

	K_D (M)		
SEQ ID NO:	**Người**	**Chuột nhắt**	**Chuột**
85	$2,03x10^{-10}$	$2,16 \times 10^{-9}$	$1,96 \times 10^{-8}$
198	$1,55 \times 10^{-10}$	$1,41 \times 10^{-9}$	$9,88 \times 10^{-9}$
199	$1,26 \times 10^{-9}$	$1,25 \times 10^{-9}$	$1,07 \times 10^{-8}$
200	$3,04 \times 10^{-10}$	$1,17 \times 10^{-9}$	$1,42 \times 10^{-8}$
204	$6,53 \times 10^{-10}$	$4,48 \times 10^{-10}$	$3,42 \times 10^{-9}$
205	$2,48 \times 10^{-10}$	$5,69 \times 10^{-10}$	$4,28 \times 10^{-9}$
206	$9,67 \times 10^{-10}$	$2,88 \times 10^{-10}$	$1,49 \times 10^{-9}$
207	$1,04 \times 10^{-9}$	$8,80 \times 10^{-10}$	$5,90 \times 10^{-9}$
208	$2,19 \times 10^{-10}$	$8,32 \times 10^{-10}$	$5,17 \times 10^{-9}$
209	$1,01 \times 10^{-9}$	$3,71 \times 10^{-10}$	$2,26 \times 10^{-9}$
210	$1,65 \times 10^{-9}$	$6,12 \times 10^{-10}$	$4,59 \times 10^{-9}$
136	$1,3904 \times 10^{-10}$	$1,1407 \times 10^{-8}$	$6,43 \times 10^{-9}$
214	$2,00 \times 10^{-9}$	$6,30 \times 10^{-8}$	$8,00 \times 10^{-8}$
215	Không liên kết	Không liên kết	Không liên kết

SEQ ID NO: 215:

EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPRGPIQWFRGAGPGRELIYNRKE
GHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSG
AGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ví dụ 18 – Hoạt tính kháng khối u của cấu trúc SIRP-α ái lực cao ở mẫu khối u ghép khác loại của chuột

Chuột nhắt NOD scid gamma (NSG) thiếu hụt miễn dịch (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ; 50 con cái, cộng thêm lượng dư) được mua dưới dạng các con chuột 6 đến 10 tuần tuổi. Các tế bào GFP-Luc-Raji dòng tế bào u lympho của người được cho sinh trưởng trong RPMI 1640 chứa 10% huyết thanh thai bò, penixilin, streptomyxin,

và L-glutamin. Sau đó, các tế bào được quay và tạo huyền phù lại ở nồng độ 1,0 x 10^7 tế bào/mL trong môi trường không chứa huyết thanh không có chất phụ gia và được kết hợp 1:1 với Matrigel™ (Trevigen, Gaithersburg, MD). Vào ngày 11 (nghĩa là, 11 ngày trước ngày tiến hành dự kiến), các con chuột được cấy bằng cách tiêm dưới da vào sườn trái mỗi con chuột 200µL (1,0 x 10^6 tế bào) hỗn hợp GFP-Luc-Raji:Matrigel được chuẩn bị mới. Khi các khối u đạt đến thể tích trung bình xấp xỉ 55mm^3, năm mươi con có khối u đã thiết lập và thể trọng vừa phải được chọn ngẫu nhiên vào 5 nhóm điều trị (nhóm 1-5, n=10 con mỗi nhóm). Bắt đầu vào ngày 1, các nhóm 1 đến 5 lần lượt được điều trị bằng (1) SEQ ID NO: 215 [10 mg/kg (mpk), 3x/tuần]; (2) SEQ ID NO: 104 (10 mpk, 3x/tuần); (3) rituximab (5 mpk, 2x/tuần) + SEQ ID NO: 100 (10 mpk, 3x/tuần); (4) rituximab (5 mpk, 2x/tuần) + SEQ ID NO: 104 (10 mpk, 3x/tuần); hoặc (5) rituximab (5 mpk, 2x/tuần) + SEQ ID NO: 215 (10 mpk, 3x/tuần). Liều được dùng bằng cách tiêm trong màng bụng (IP) ở 0,05 mL/con chuột. Với tất cả các con, liều được sử dụng bắt đầu vào ngày tiến hành và tiếp tục trong tổng số 31 ngày (ngày 1-31).

Các quan sát lâm sàng được ghi lại hai lần một ngày (buổi sáng và buổi tối). Các phát hiện khác được ghi lại khi quan sát. Thể trọng được đo ba lần mỗi tuần bằng cách sử dụng phương pháp cân bằng electron (Ohaus SCOUT® PRO). Kích thước khối u được đo ba lần mỗi tuần, và khi hoàn thành nghiên cứu, sử dụng thước cặp cỡ nhỏ (Mitutoyo, Aurora, Illinois) để đo các kích thước phụ (chiều rộng, W, và chiều cao, H) và chính (chiều dài, L) thẳng góc. Thể tích khối u (mm^3) được tính bằng cách sử dụng công thức tính thể tích hình cầu dạng elip (L x W x H / 2). Các mẫu máu được lấy từ 20 con vật vào ngày 1 (đường cơ sở; trước khi chỉ định nhóm) và từ tất cả các con vật vào ngày 8 (tuần 1) và ngày 31 (khi kết thúc). Các mẫu máu được đo công thức máu (CBC) vào ngày lấy máu tương ứng.

Cấu trúc SIRP-α có SEQ ID NO: 215 không thể hiện sự liên kết ngang bằng với CD47 (xem bảng 28). Khối u trong nhóm sử dụng SEQ ID NO: 215 (nhóm 1) phát triển tuyến tính qua ngày 31 (FIG.19A), tương tự với khối u quan sát được trong nhóm chất dẫn thuốc PBS của cùng một mẫu (số liệu không thể hiện). Quan sát này chứng minh sự tăng trưởng khối u tiếp diễn khi không có sự điều trị hiệu quả.

So sánh giữa các nhóm 1 và 5 (SEQ ID NO: 215 có hoặc không có rituximab) và giữa các nhóm 2 và 4 (SEQ ID NO: 104 có hoặc không có rituximab) cho thấy rằng các điều trị kết hợp tạo ra sự giảm đi đáng kể thể tích khối u, cả dưới dạng giá trị ban đầu

(từ ngày 9) và giá trị chuẩn hóa (từ ngày 7). Đến ngày 16, phần lớn các con chuột trong nhóm 3 (SEQ ID NO: 100 + rituximab) và nhóm 4 (SEQ ID NO: 104 + rituximab) không còn mang khối u phát hiện được; hai điều trị kết hợp này cho thấy tính hiệu quả tương tự. Ngược lại, sự tăng trưởng khối u có vẻ quay lại ở các con vật trong nhóm 5 (SEQ ID NO: 215 + rituximab) từ ngày 18 trở đi. Thể tích khối u ở cả năm nhóm trong giai đoạn nghiên cứu (giá trị trung bình +/- SEM và các biểu đồ phân tán riêng rẽ) được thể hiện lần lượt trên FIG.19A và FIG.19B.

Các giá trị công thức máu (CBC) (tế bào hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu, v.v.) được đo trước khi dùng liều (ngày 1), 1 tuần sau khi dùng liều (ngày 9), và 4 tuần sau khi dùng liều (ngày 31). Các thông số không khác nhau đáng kể ở tuần 1 hoặc tuần 4 giữa năm nhóm. Giá trị hemoglobin (HGB) được thể hiện trên FIG.19C. Các kết quả này chứng minh rằng cấu trúc SIRP-α ái lực cao có thể làm giảm hiệu quả sự tăng trưởng khối u và tăng cường với rituximab trong mẫu ung thư của chuột *in vivo*. Ngoài ra, ngược lại với việc điều trị bằng kháng thể dựa vào kháng CD47, không giai đoạn thiếu máu cấp nào được quan sát thấy ở nhóm bất kỳ trong số các nhóm kiểm tra được điều trị bằng cấu trúc SIRP-α ái lực cao.

Ví dụ 19: Cấu trúc biến thể Fc SIRP-α thể hiện độc tính tế bào hồng cầu giảm

Sự giảm tế bào hồng cầu là mối quan tâm khi nhắm đích CD47. Để kiểm tra tác dụng của cấu trúc biến thể Fc SIRP-α đến độc tính tế bào hồng cầu, các con chuột nhắt được điều trị bằng cấu trúc biến thể SIRP-α ái lực cao chứa cấu trúc Fc IgG1 kiểu dại (SEQ ID NO: 216) hoặc cấu trúc biến thể Fc IgG1 (SEQ ID NO:96) với các đột biến IgG1 L234A, L235A, G237A, và N297A (IgG1_AAA_N297A). Các con chuột được chỉ định vào năm nhóm, mỗi nhóm sáu con và được điều trị vào ngày 1 và 7 (xem các mũi tên đặc trên FIG.20) bằng: (1) PBS; (2) 10mg/kg SEQ ID NO: 216 (Fc IgG1 kiểu dại); (3) 30 mg/kg SEQ ID NO: 216; (4) 10 mg/kg SEQ ID NO: 96 (IgG1_AAA_N297A); hoặc (5) 30 mg/kg SEQ ID NO: 96. Các số đo công thức máu (CBC) cơ sở được lấy từ tất cả các con vật vào ngày 7 và với ba trong số sáu con vật vào ngày 1. Các lần rút máu (xem FIG. 20) được luân phiên giữa ba con chuột từ mỗi nhóm để không vượt quá lượng máu được phép rút mỗi tuần. Như được chứng minh trên FIG.20, việc điều trị bằng IgG1 kiểu dại chứa cấu trúc SIRP-α biến thể D1 dẫn đến sự giảm lượng tế bào hồng cầu phụ thuộc liều. Ngược lại, việc điều trị bằng

IgG1_AAA_N297A chứa cấu trúc SIRP-α biến thể D1 dẫn đến lượng tế bào hồng cầu tương tự với nhóm đối chứng được điều trị bằng PBS.

Mặc dù các phương án ưu tiên của sáng chế được thể hiện và được nêu trong bản mô tả, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ rằng các phương án này được đưa ra chỉ nhằm mục đích làm ví dụ. Nhiều biến thể, thay đổi, và thay thế khác sẽ có thể có đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này mà không vượt ra ngoài sáng chế. Cần hiểu rằng nhiều lựa chọn khác nhau đối với các phương án theo sáng chế được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng khi thực hiện sáng chế. Được dự định rằng các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây sẽ xác định phạm vi của sáng chế và rằng các phương pháp và cấu trúc nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ này và dạng tương đương của chúng cũng được bao gồm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Polypeptit chứa:

(a) protein điều hòa tín hiệu α (SIRP-α) biến thể D1 chứa trình tự axit amin được nêu trong

EEELQX_1IQPDKSVX_2VAAGEX_3AX_4LX_5CTX_6TSLX_7PVGPIQWFRGAGPX_8RX_9L IYNQ$X_{10}X_{11}$GX_{12}FPRVTTVS$X_{13}X_{14}$TKRX_{15}NMDFSIX_{16}I$X_{17}X_{18}$ITPADAGTYYCX_{19}KFRKG$X_{20}X_{21}$ X_{22}DX_{23}EFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 48), trong đó X_1 là V hoặc I; X_2 là L hoặc S; X_3 là T hoặc S; X_4 là T hoặc I; X_5 là R hoặc H; X_6 là A, V, hoặc I; X_7 là I, R, Y, K hoặc F; X_8 là G hoặc A; X_9 là E hoặc V; X_{10} là K hoặc R; X_{11} là E, D hoặc Q; X_{12} là H hoặc P; X_{13} là D hoặc E; X_{14} là S, L hoặc T; X_{15} là N hoặc E; X_{16} là R hoặc S; X_{17} là G hoặc S; X_{18} là N hoặc A; X_{19} là V hoặc I; X_{20} là S, I hoặc M; X_{21} là P hoặc không có mặt; X_{22} là D hoặc P; và X_{23} là V hoặc T; và

(b) biến thể Fc, trong đó biến thể Fc là:

(i) vùng Fc IgG1 của người chứa các đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A, trong đó việc đánh số là theo chỉ số EU của Kabat;

(ii) vùng Fc IgG2 của người chứa các đột biến A330S, P331S, và N297A, trong đó việc đánh số là theo chỉ số EU của Kabat;

(iii) vùng Fc IgG4 của người chứa các đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, và delG236, trong đó việc đánh số là theo chỉ số EU của Kabat; hoặc

(iv) vùng Fc IgG4 của người chứa các đột biến S228P, E233P, F234V, L235A, delG236, và N297A, trong đó việc đánh số là theo chỉ số EU của Kabat.

2. Polypeptit theo điểm 1, trong đó SIRP-α biến thể D1 chứa trình tự axit amin được nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 78-85.

3. Polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó biến thể Fc là vùng Fc IgG1 của người chứa các đột biến L234A, L235A, G237A, và N297A.

4. Polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó biến thể Fc thể hiện liên kết với thụ thể Fcγ bị loại bỏ hoặc giảm so với vùng Fc IgG của người kiểu dại, tùy ý trong đó thụ thể Fcγ là CD16a, CD32a, CD32b, CD32c, và CD64.

5. Polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó biến thể Fc thể hiện sự giảm hoặc loại bỏ sự thực bào trong thử nghiệm thực bào so với dạng kiểu dại của biến thể Fc.

6. Polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó SIRP-α biến thể D1 liên kết CD47 với K_D nhỏ hơn 1×10^{-8} M, tùy ý nhỏ hơn 1×10^{-9} M, tùy ý nhỏ hơn 1×10^{-10} M.

7. Polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó polypeptit chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 98-104, 107-113, 116-122, 133, và 135-136.

8. Axit nucleic mã hóa polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

9. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 8.

10. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo điểm 8 hoặc vectơ theo điểm 9.

11. Phương pháp sản xuất polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, phương pháp bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 10 ở các điều kiện thích hợp để gây biểu hiện polypeptit, và thu hồi polypeptit này.

12. Dược phẩm chứa polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ALX Oncology Inc.

<120> Polypeptit chứa protein điều hòa tín hiệu alpha (SIRP-alpha), phương pháp sản xuất polypeptit này và dược phẩm chứa polypeptit này

<130> 47819-704.602

<140> PCT/US2016/045914
<141> 2016-08-05

<150> 62/346,414
<151> 2016-06-06

<150> 62/276,801
<151> 2016-01-08

<150> 62/276,796
<151> 2016-01-08

<150> 62/265,887
<151> 2015-12-10

<150> 62/202,772
<151> 2015-08-07

<150> 62/202,775
<151> 2015-08-07

<150> 62/202,779
<151> 2015-08-07

<160> 223

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

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

Ala	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ala	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro
			20					25					30		

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

Ile	Tyr	Asn	Gln	Lys	Glu	Gly	His	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser
	50					55					60				

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu Leu Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 4
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Glu Glu Gly Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 5
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 6
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 7
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser
115

<210> 8
<211> 118

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 9
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 11
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> E hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> L hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> T hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> T hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> R hoặc H hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> G hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> D hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> N hoặc E hoặc D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (75)..(75)
<223> S hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> R hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> G hoặc S

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (99)..(99)
<223> Có thể có mặt hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> D hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> V hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (116)..(116)
<223> A hoặc G

<400> 11
Glu Glu Xaa Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Lys Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 12
<211> 585
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

```
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1               5                  10                  15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
            20                  25                  30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
        35                  40                  45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
    50                  55                  60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80

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

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240
```

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 13
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 13
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 14
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 15
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES

<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 15
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES

<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 16
Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 17
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES

<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 17
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>

<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 18
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 19
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>

<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 19
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser
115

<210> 20
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>

<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 20
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 21
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 22
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 22
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> E hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> L hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> S hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> I hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> H hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> A hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> D hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> E hoặc D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (75)..(75)
<223> S hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> S hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> S hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>

<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101)..(101)
<223> Có thể có mặt hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> T hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (116)..(116)
<223> A hoặc G

<400> 23
Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 24
<211> 102
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24
Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr Pro Gln His Thr
1 5 10 15

Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr
20 25 30

Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn
35 40 45

Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala
50 55 60

Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln Val Ile Cys Glu
65 70 75 80

Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn
85 90 95

Leu Ser Glu Thr Ile Arg
100

<210> 25
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25
Val Pro Pro Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn
1 5 10 15

Gln Val Asn Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu
20 25 30

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

Ser Thr Val Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp
50 55 60

Leu Leu Val Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys
65 70 75 80

Gln Val Glu His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu
85 90 95

Lys Val Ser

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 26
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 27
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 27
Glu Glu Glu Val Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Leu Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 28
Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Val Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Leu Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser

100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 29
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 29
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ser Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 30
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 30
Glu Glu Glu Ile Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Val Ile Ile His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Arg Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Val Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 31
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 31
Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ile Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Arg Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Leu Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 32
Glu Glu Glu Val Gln Leu Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 33
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 33
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 34
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 34
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 35
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 35
Glu Glu Glu Val Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Ile Ser
50 55 60

Glu Thr Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 36
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Thr Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Gly Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Val Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 37
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>

<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 37
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES

<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 38
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 39
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc

H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 39
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu Leu Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 40
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 40
Glu Glu Gly Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 41
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)

<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 41
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 42
<211> 119

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 42
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 43
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Gly Lys Pro Ser
115

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 44
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 45
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>

<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<400> 45
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Xaa Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Xaa Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Xaa

65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 46
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES

<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc P hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> P hoặc A hoặc C hoặc D hoặc E hoặc F hoặc G hoặc
H hoặc I hoặc K hoặc L hoặc M hoặc N hoặc Q hoặc
R hoặc S hoặc T hoặc V hoặc W hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> F hoặc V

<400> 46
Glu Glu Glu Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Xaa Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Xaa Thr Xaa Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 47
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> E hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> L hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> S hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)

<223> A hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> I hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> H hoặc R hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> A hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> D hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> E hoặc N

<220>
<221> MOD_RES
<222> (75)..(75)
<223> S hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> S hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> S hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> F hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101)..(101)
<223> Có thể có mặt hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> T hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> F hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (116)..(116)
<223> A hoặc G

<400> 47
Glu Glu Xaa Xaa Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Xaa Val Xaa Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Xaa Arg Xaa Asn Met Asp Phe Xaa Ile Xaa Ile Xaa Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Xaa Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Xaa Glu Xaa Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Xaa Lys Pro Ser
115

<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> L hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> T hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> T hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> R hoặc H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc R hoặc Y hoặc K hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> G hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc D hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> D hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc L hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> N hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> R hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> G hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> S hoặc I hoặc M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> Có thể có mặt hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> D hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> V hoặc T

<400> 48
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Xaa Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Xaa Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Xaa Xaa Thr Lys Arg Xaa Asn Met Asp Phe Ser Ile Xaa Ile Xaa Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Xaa Pro Xaa Asp Xaa Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc F hoặc S hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc S hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<400> 49
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 50
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> I hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<400> 50
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Axit amin bất kỳ khác N

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)

<223> V hoặc I

<400> 51
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES

<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> L hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A

<400> 52
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 53

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

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 54
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 55
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 56
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 56
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 57
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 57
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 58
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 58
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 59
<211> 118

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 59
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 60
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 61
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 61
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 62
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 62
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 63
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 64
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 64
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 65
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 66
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 66
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 67
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 68
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 69
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 69
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 70
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 71
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 71
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 72
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 72
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 73
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 73
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 74
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 75

<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 75
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 76
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 76
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 77
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser

115

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 78
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 79
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 79
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 80
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 80
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 81
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 81
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 82
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 82
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 83
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 83
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 84
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 85
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 85
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 86
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 86
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Thr Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 87
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 88
<211> 232
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 88
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 89
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 89
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

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

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
275 280 285

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 90
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 90
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 91
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 91
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 92
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 92
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 93
<211> 222
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 93
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 94
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 94
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 95
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: tổng hợp
Polypeptit

<400> 95
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly
225

<210> 96
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 96
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 97

<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 97
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 98
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 98
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 99
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 99
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 100
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 100
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 101
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 101
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 102
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 102
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 103
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 103
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 104
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 104
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 105
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 105

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

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 106
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 106
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 107
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 107
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 108
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 108
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 109
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 109
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 110
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 110
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 111
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 111
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 112
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 112
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 113
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 113
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
145 150 155 160

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala
180 185 190

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
210 215 220

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
275 280 285

130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 115
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 115

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

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 114
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 114
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 116
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 116
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 117
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 117
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 118
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 118
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 119
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 119
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 120
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 120
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 121
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 121
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 122
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 122
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 123
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 123
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 124
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 124
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 125
<211> 346

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 125
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

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

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 126
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 126
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 127
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 127
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 128
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 128
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 129
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 129
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

```
Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
        115                 120                 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
    130                 135                 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145                 150                 155                 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
            180                 185                 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
        195                 200                 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
    210                 215                 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225                 230                 235                 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
                245                 250                 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
            260                 265                 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
        275                 280                 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
    290                 295                 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305                 310                 315                 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
                325                 330                 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            340                 345
```

<210> 130
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 130
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser
115 120 125

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 131
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 131
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

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

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

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 132
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 132
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

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

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

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 133
<211> 347
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 133
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 134
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 134
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu

100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Ala Ala Pro Pro Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 135
<211> 345
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 135
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

195 200 205

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 136
<211> 345
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 136
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 137
<211> 345
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 137
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 138
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 138
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 139
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 139
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 140
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 140
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 141
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 141
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 142
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 142
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 143
<211> 346

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 143
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

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

210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 144
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 144
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 145
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 145
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Lys Thr His Thr Cys Pro Glu Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 146
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 146
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 147
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 147

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1               5                  10                  15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys
225
```

<210> 148
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 148
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
305 310 315 320

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 149
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 149
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 150
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 150
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Phe Pro

20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 151
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 151
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 152
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 152
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe

485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 153
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 153

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

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp

225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 154
<211> 704
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 154
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 155
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 155
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

690 695 700

<210> 156
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 156
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met

435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 157
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 157
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys

180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 158
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 158
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro
645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 159
<211> 704
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 159
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
115 120 125

Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile
130 135 140

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys
145 150 155 160

Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
165 170 175

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
180 185 190

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

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
210 215 220

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
225 230 235 240

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
245 250 255

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
260 265 270

Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys
275 280 285

Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu
290 295 300

Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
305 310 315 320

Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
325 330 335

Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys
340 345 350

Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
355 360 365

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
370 375 380

Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys
385 390 395 400

Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu
405 410 415

Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys
420 425 430

Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met
435 440 445

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu
450 455 460

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe
485 490 495

Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val
515 520 525

Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
530 535 540

Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro
545 550 555 560

Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
565 570 575

Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val
580 585 590

Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
595 600 605

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu
610 615 620

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
625 630 635 640

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro

645 650 655

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala
660 665 670

Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala
675 680 685

Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
690 695 700

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Mô tả về yếu tố chưa biết: Peptit liên kết albumin

<400> 160
Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10

<210> 161
<211> 226
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 162
<211> 228
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 163
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 164
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 164
Gly Gly Ser Gly
1

<210> 165
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 165
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 166
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 166
Gly Ser Gly Ser
1

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 167
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 168
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 169
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 170
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 171
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 172
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 173
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 174
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 175
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 176
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 177
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 177
Ala Ala Ser
1

<210> 178
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 178
Ala Ala Ala Leu
1

<210> 179
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 179
Ala Ala Ala Lys
1

<210> 180
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 180
Ala Ala Ala Arg
1

<210> 181
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 181
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 182
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
1 5 10

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 183
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 184
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 184
Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 185
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 186

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

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 186
Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 187
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 187
Ser Ala Cys Tyr Cys Glu Leu Ser
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 188
Arg Ser Ile Ala Thr
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 189
Arg Pro Ala Cys Lys Ile Pro Asn Asp Leu Lys Gln Lys Val Met Asn
1 5 10 15

His

<210> 190
<211> 36

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 190
Gly Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Thr Gly Ser Gly
35

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 191
Ala Ala Ala Asn Ser Ser Ile Asp Leu Ile Ser Val Pro Val Asp Ser
1 5 10 15

Arg

<210> 192
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 192
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser
35

<210> 193

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

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 193
Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 194
Pro Ala Pro Ala Pro
1 5

<210> 195
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 195
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 196
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 196
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Lys Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 197
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 197
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 198
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 198
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 199
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 199
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 200
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 201
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 201
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Met Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 202
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 202
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 203
<211> 120
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 203
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Ser Glu Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu
100 105 110

Leu Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115 120

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 204
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 205
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 205
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 206
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 207
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 208
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 208
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 209
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 209
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 210
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 210
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 211
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 211
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ile Thr Ser Leu Arg Pro
20 25 30

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

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

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 212
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> A

<400> 212
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 213
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 213
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Val Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 214
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 214
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
130 135 140

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
145 150 155 160

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
165 170 175

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
180 185 190

Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
195 200 205

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
210 215 220

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
260 265 270

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
290 295 300

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340 345

<210> 215
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 215
Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Arg Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 216
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 216
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Gln Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ile Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
165 170 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
180 185 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
210 215 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225 230 235 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 217
<211> 346
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 217

```
Glu Glu Glu Leu Gln Ile Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1               5                  10                  15

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

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

Ile Tyr Asn Gln Arg Glu Gly Pro Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
    50                  55                  60

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

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
                85                  90                  95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
            100                 105                 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Glu Lys Thr His Thr Cys Pro Glu Cys
        115                 120                 125

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
    130                 135                 140

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
145                 150                 155                 160

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
                165                 170                 175

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
            180                 185                 190

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
    210                 215                 220

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
225                 230                 235                 240

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
```

245 250 255

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr
260 265 270

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
275 280 285

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
325 330 335

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 218
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc S hoặc T hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc R hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc G hoặc L hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (81)..(81)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82)..(82)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Axit amin bất kỳ

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<400> 218
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 219
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> A hoặc V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc S hoặc T hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> E hoặc L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> E hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc R hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)

<223> S hoặc G hoặc L hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Axit amin bất kỳ khác P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> V hoặc I

<400> 219
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Xaa Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Xaa Xaa Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Xaa Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Xaa Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Xaa Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 220
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 220
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 221
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>

<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> V hoặc L hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> V hoặc I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> I hoặc T hoặc S hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> H hoặc P hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> S hoặc T hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> N hoặc A

<400> 221
Glu Glu Glu Leu Gln Xaa Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Xaa Thr Ser Leu Xaa Pro
20 25 30

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

Ile Tyr Asn Gln Xaa Glu Gly Xaa Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Glu Xaa Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Xaa
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser
100 105 110

Val Arg Ala Lys Pro Ser
115

<210> 222
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: thẻ 6xHis tổng hợp

<400> 222
His His His His His His
1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả về Trình tự nhân tạo: thẻ 10xHis tổng hợp

<400> 223
His His His His His His His His His His
1 5 10

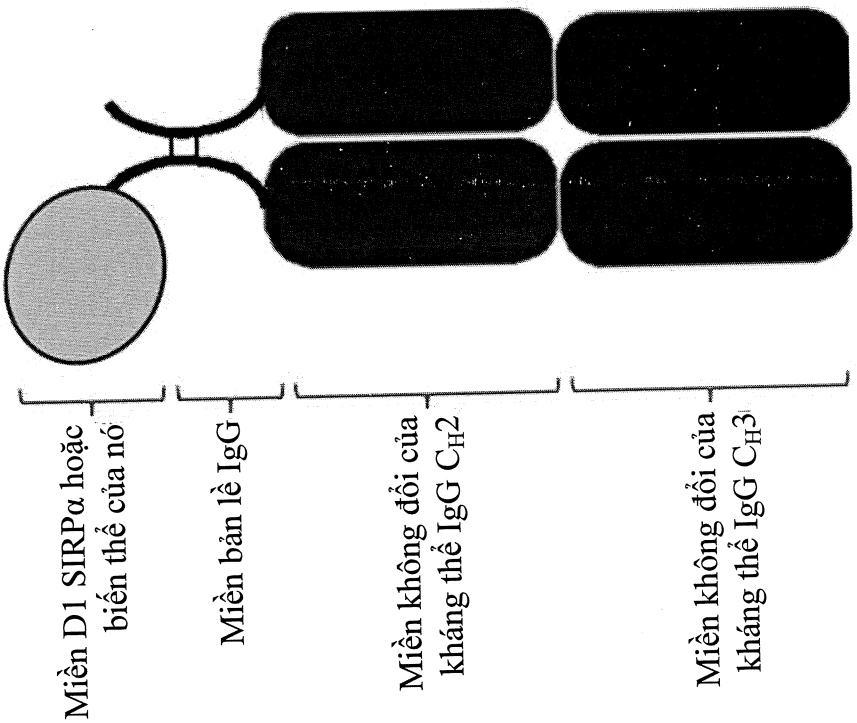

Miền D1 SIRPα hoặc
biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của
kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của
kháng thể IgG C_H3

FIG. 1

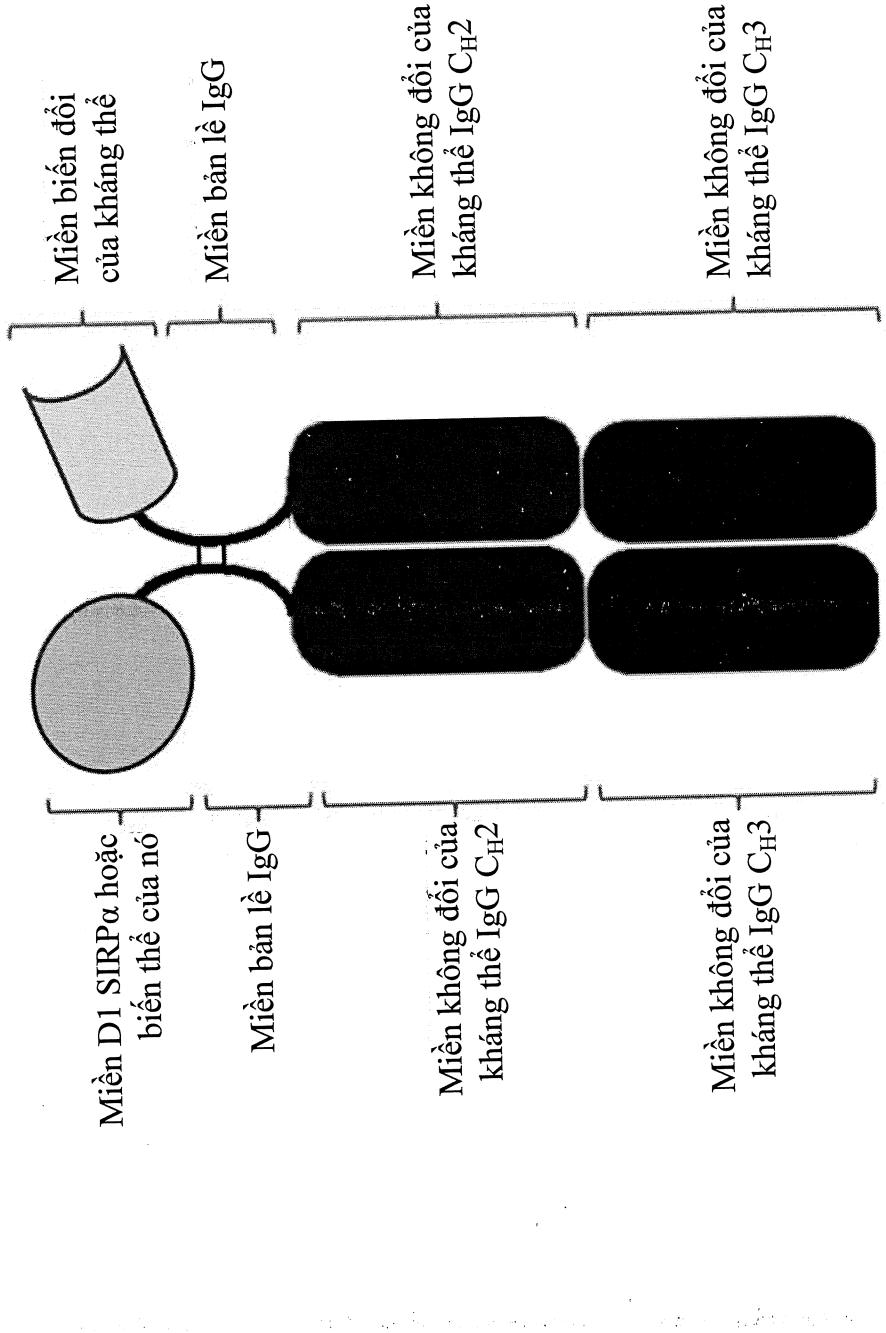

Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3
Miền biến đổi của kháng thể
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3

FIG. 2

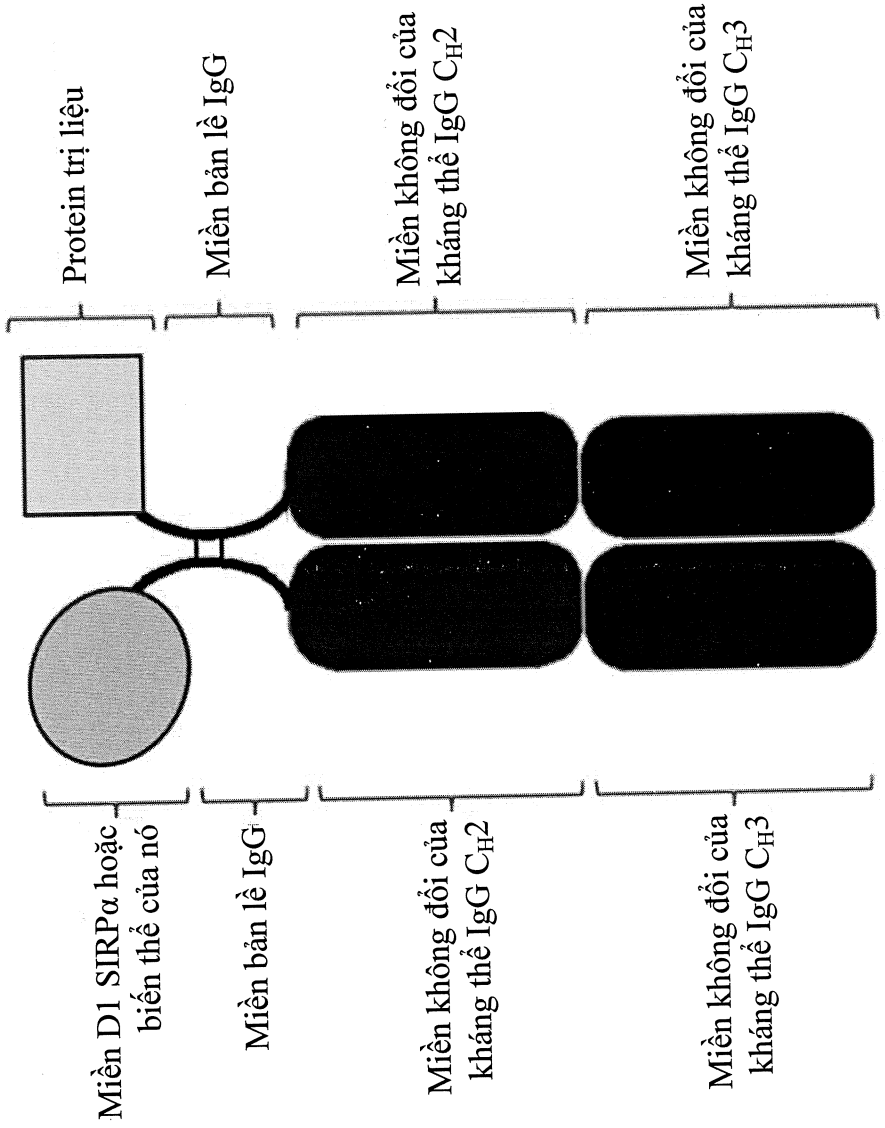

Protein trị liệu
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3
Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3

FIG. 3

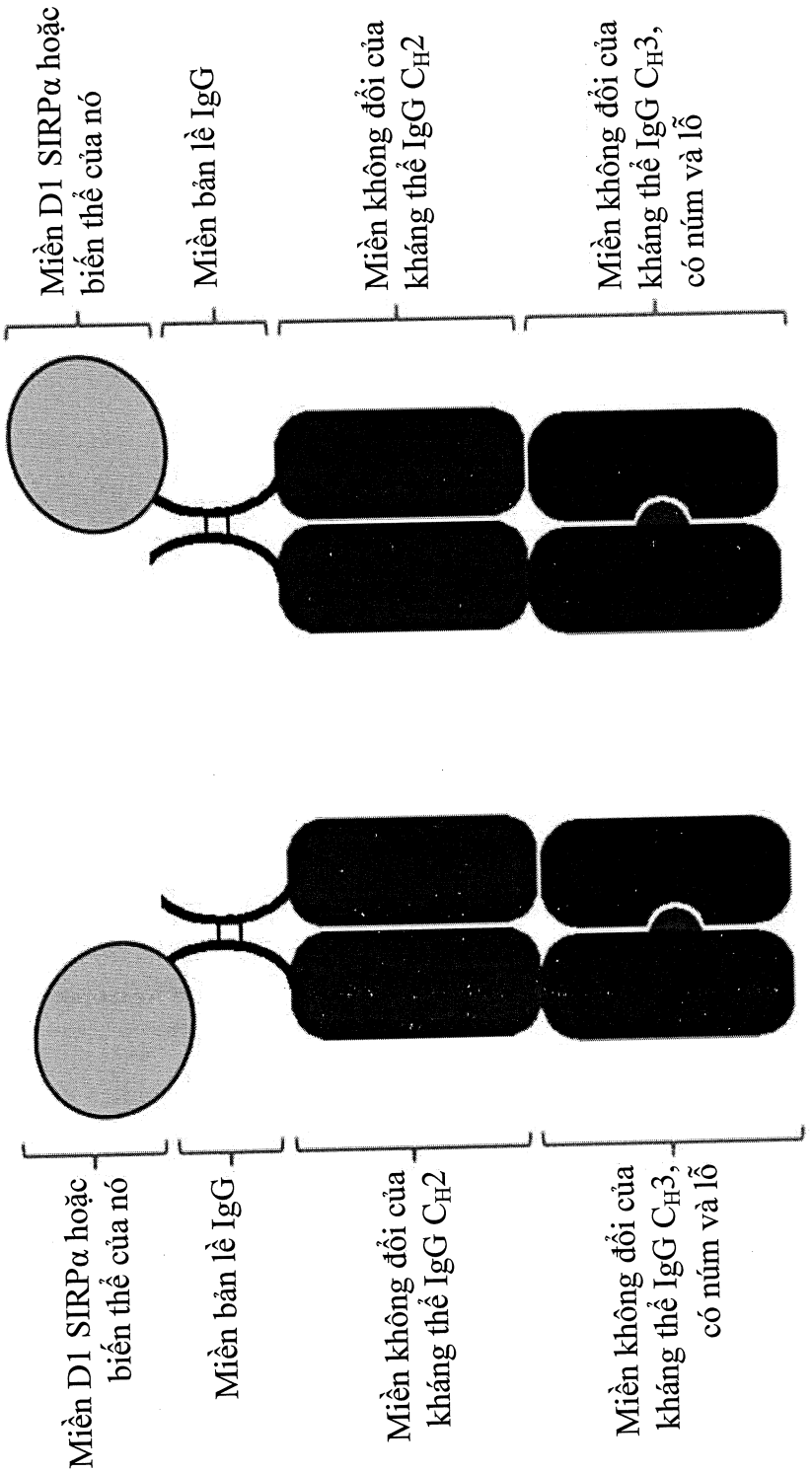

Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3, có núm và lỗ
Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3, có núm và lỗ

FIG. 4B

FIG. 4A

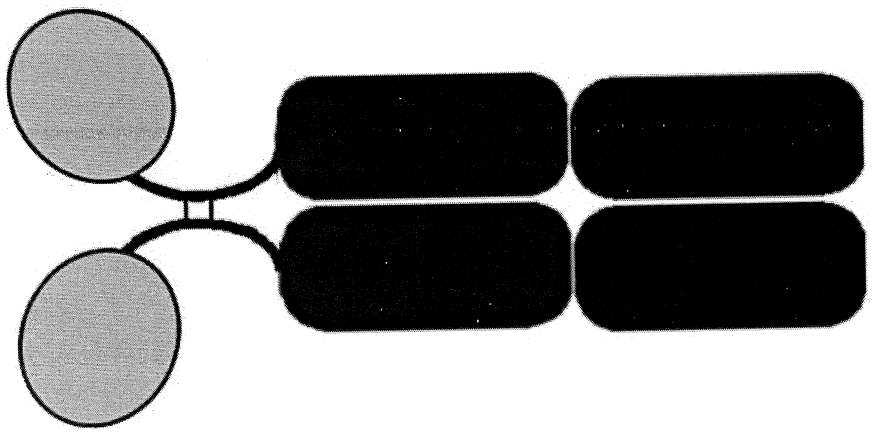


FIG. 5B

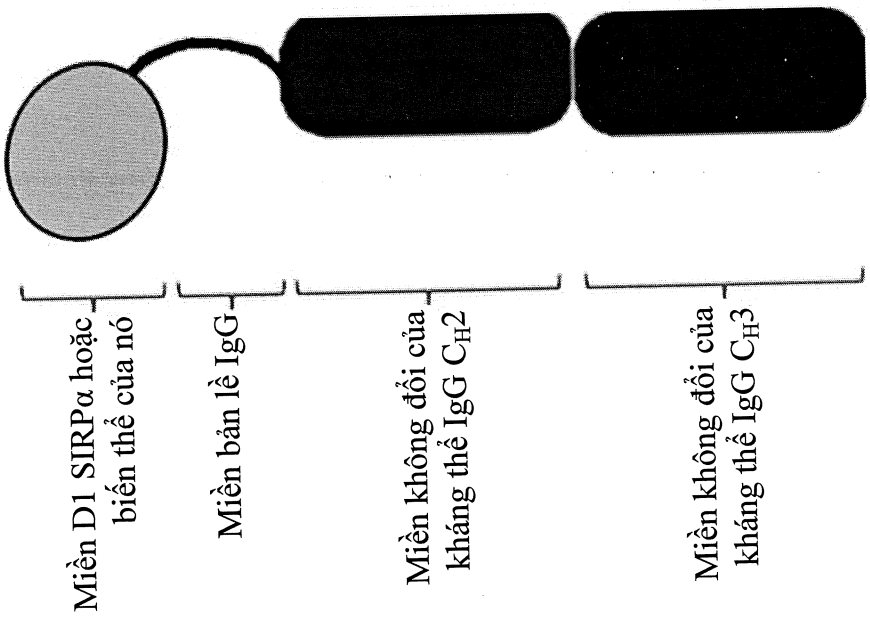

Miền D1 SIRPα hoặc biến thể của nó
Miền bản lề IgG
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H2
Miền không đổi của kháng thể IgG C_H3

FIG. 5A

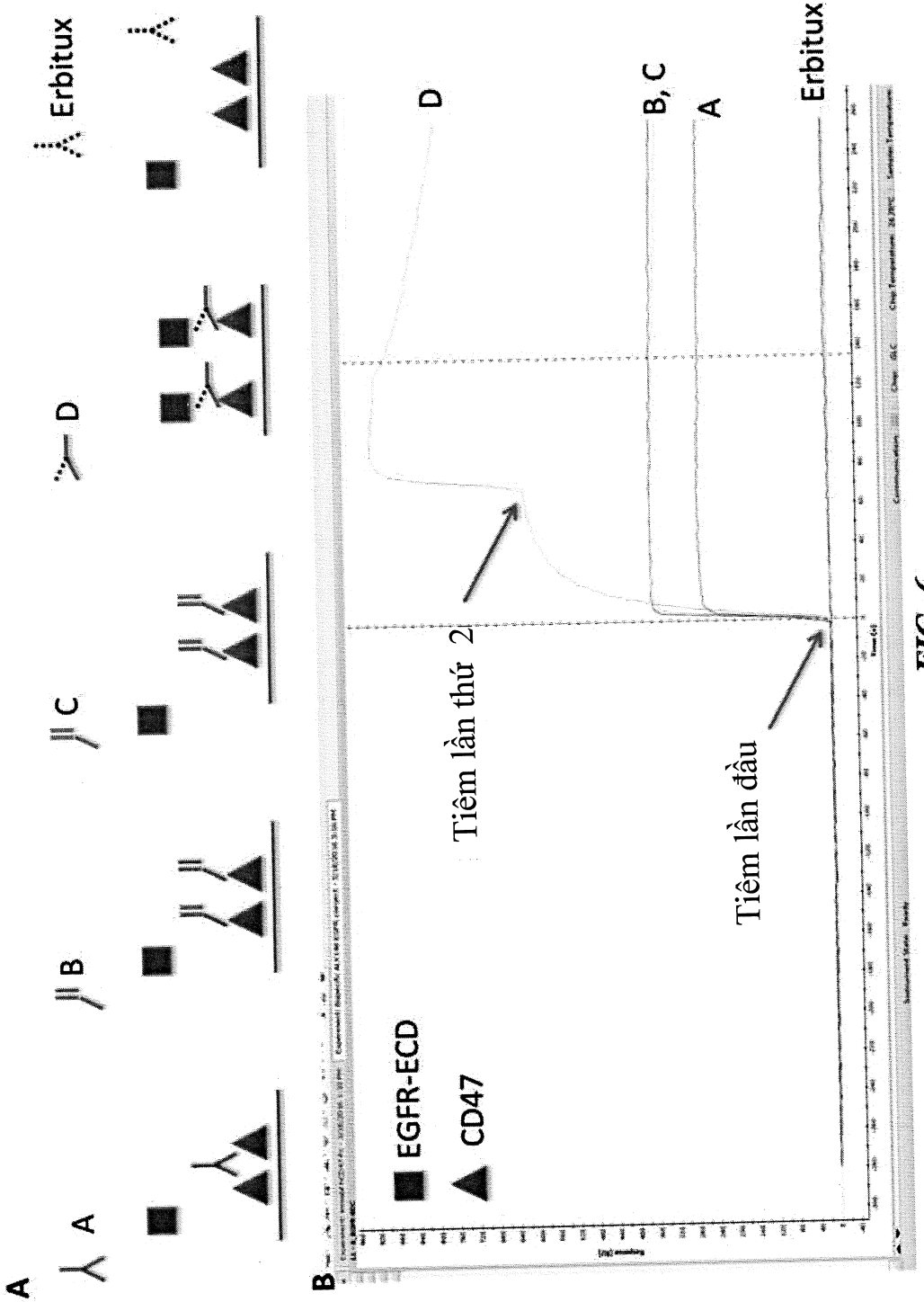

A
A
B
C
D
Erbitux
B
EGFR-ECD
CD47
Tiêm lần thứ 2
Tiêm lần đầu
D
B, C
A
Erbitux

FIG. 6

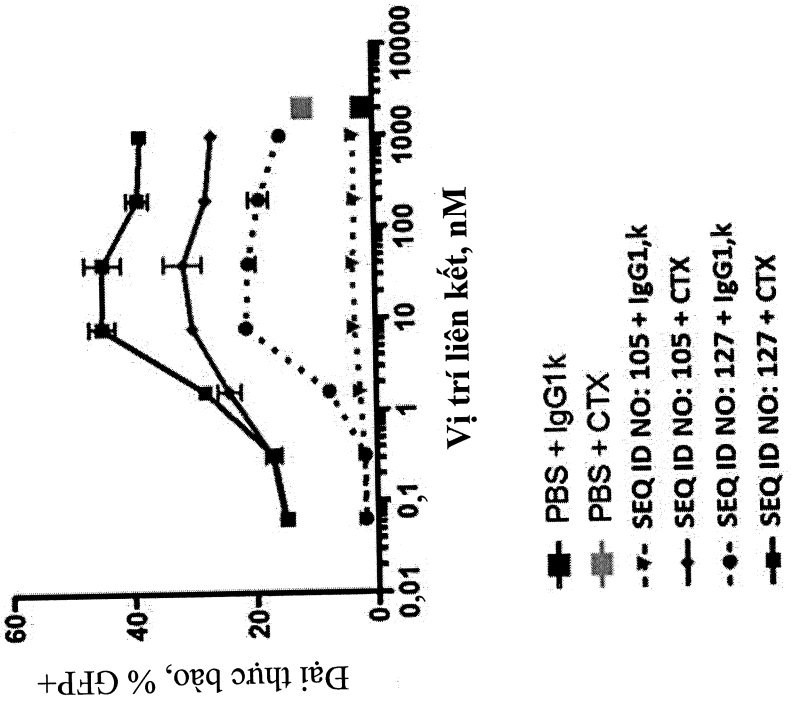

Đại thực bào, % GFP+
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
Vị trí liên kết, nM
PBS + lgG1k
PBS + CTX
SEQ ID NO: 105 + lgG1,k
SEQ ID NO: 105 + CTX
SEQ ID NO: 127 + lgG1,k
SEQ ID NO: 127 + CTX

FIG. 7

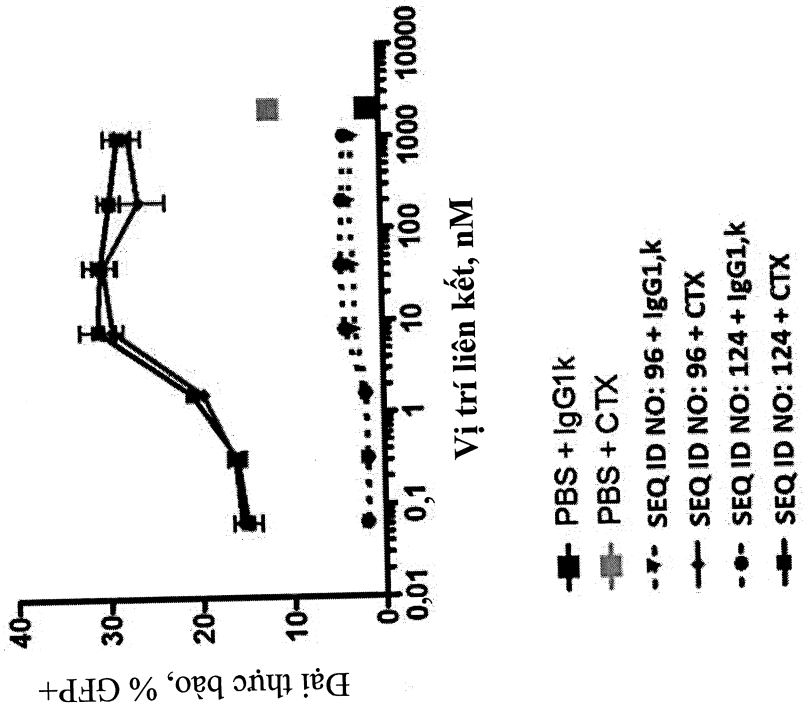

Đại thực bào, % GFP+
40
30
20
10
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
Vị trí liên kết, nM
PBS + IgG1k
PBS + CTX
SEQ ID NO: 96 + IgG1,k
SEQ ID NO: 96 + CTX
SEQ ID NO: 124 + IgG1,k
SEQ ID NO: 124 + CTX

FIG. 8

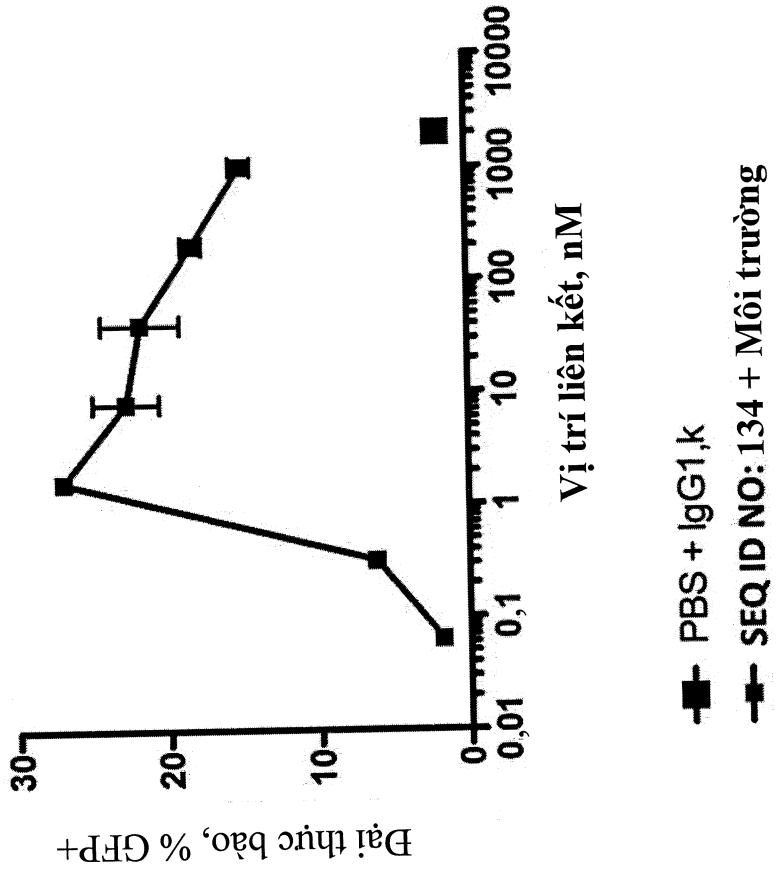

Đại thực bào, % GFP+
30
20
10
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
Vị trí liên kết, nM
PBS + lgG1,k
SEQ ID NO: 134 + Môi trường

FIG. 9

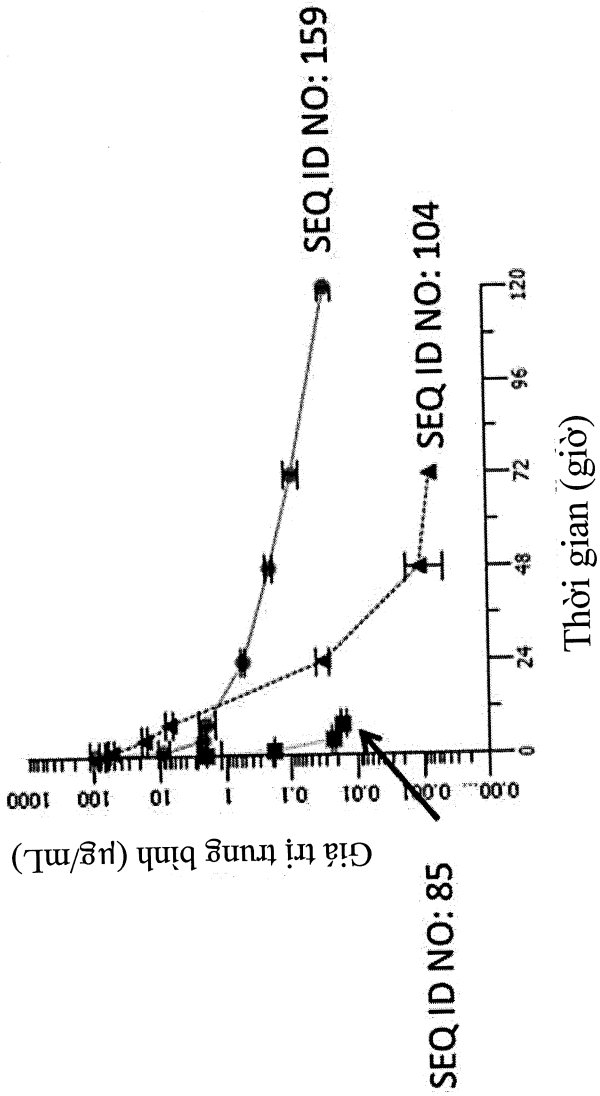

SEQ ID NO: 159
SEQ ID NO: 104
SEQ ID NO: 85
Giá trị trung bình (µg/mL)
1000
100
10
1
0,1
0,01
0,00
0
24
48
72
96
120
Thời gian (giờ)

FIG. 10

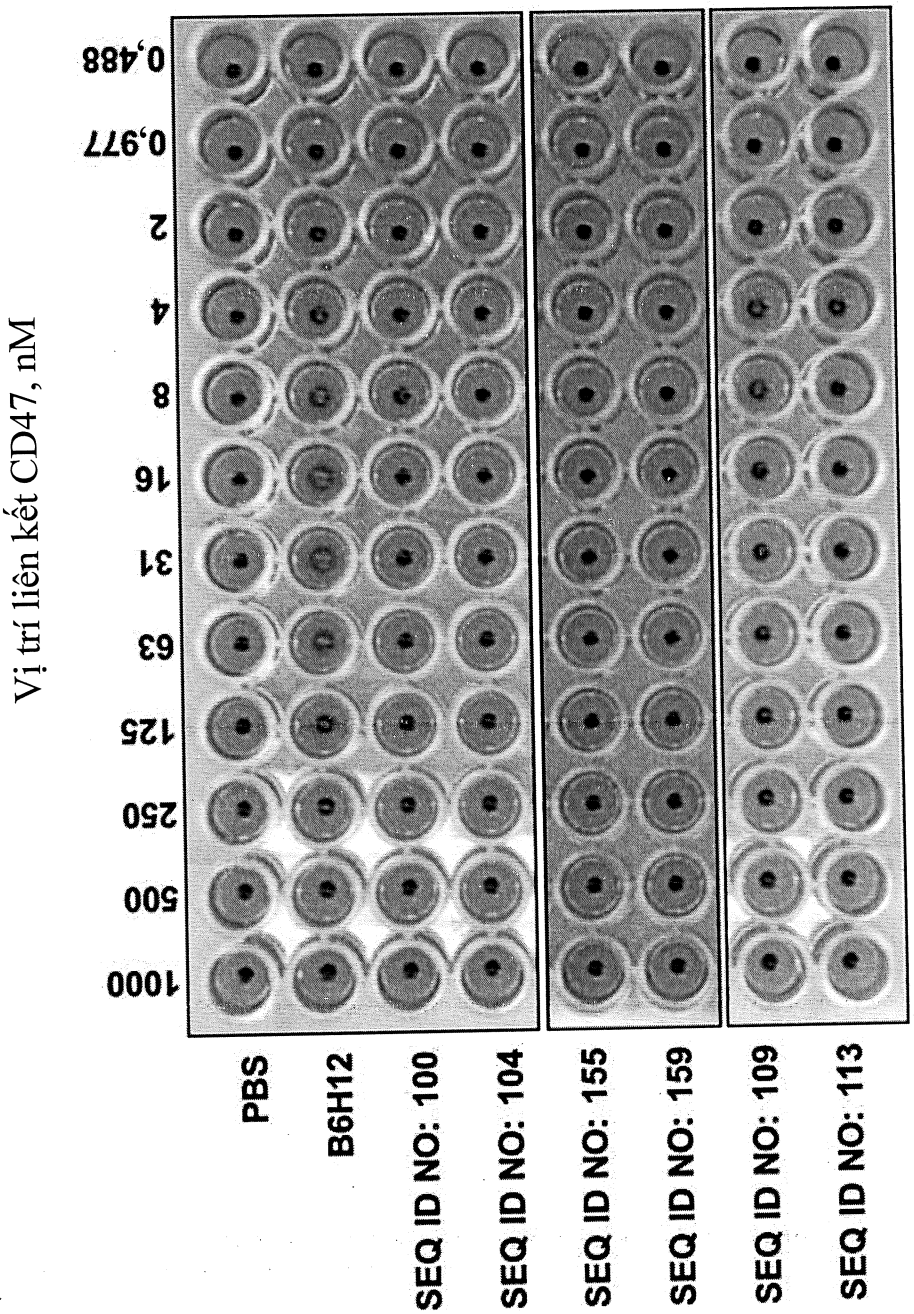

Vị trí liên kết CD47, nM
1000
500
250
125
63
31
16
8
4
2
0,977
0,488
PBS
B6H12
SEQ ID NO: 100
SEQ ID NO: 104
SEQ ID NO: 155
SEQ ID NO: 159
SEQ ID NO: 109
SEQ ID NO: 113

FIG. 11

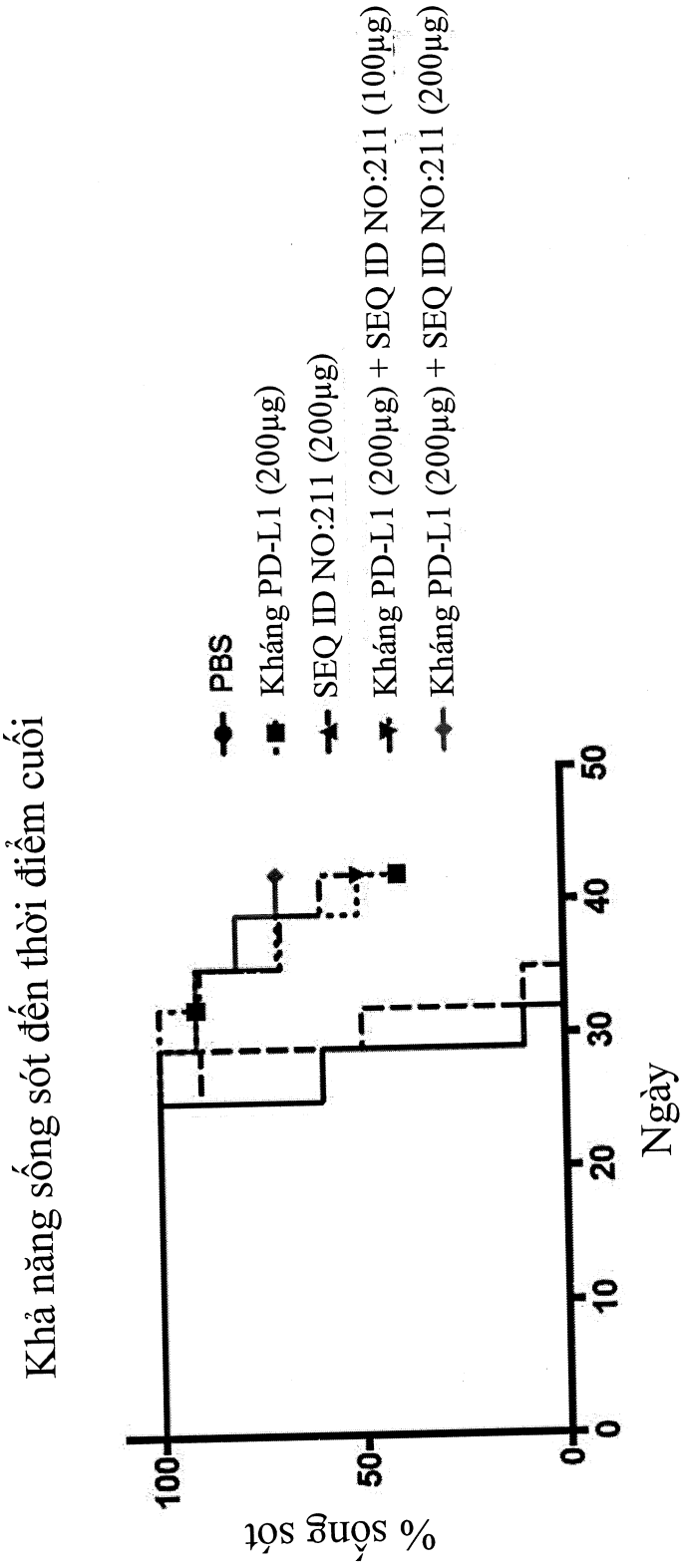

Khả năng sống sót đến thời điểm cuối
% sống sót
100
50
0
0
10
20
30
40
50
Ngày
PBS
Kháng PD-L1 (200µg)
SEQ ID NO:211 (200µg)
Kháng PD-L1 (200µg) + SEQ ID NO:211 (100µg)
Kháng PD-L1 (200µg) + SEQ ID NO:211 (200µg)

FIG. 12

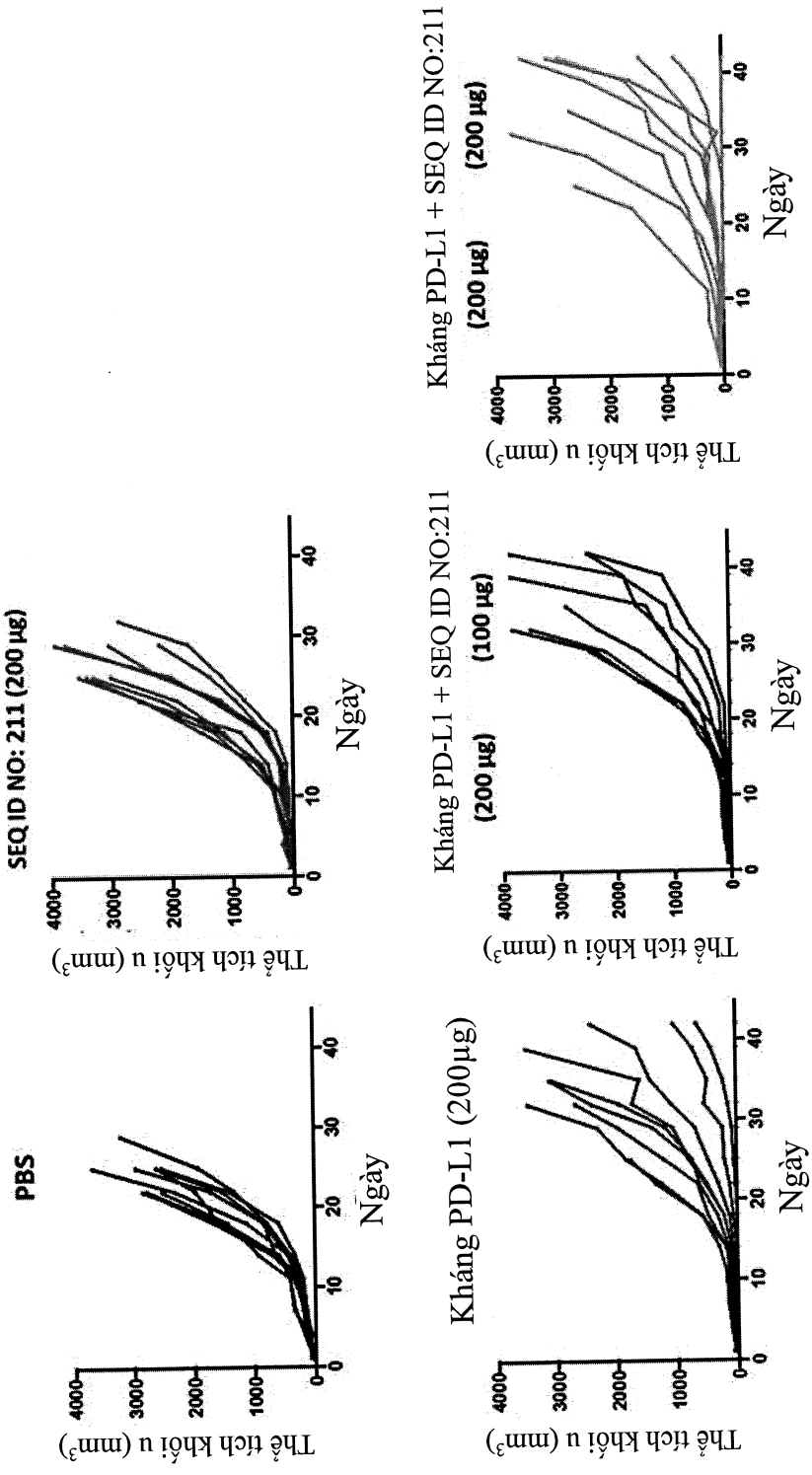

PBS
Kháng PD-L1 (200µg)
SEQ ID NO: 211 (200 µg)
Kháng PD-L1 + SEQ ID NO:211 (200 µg)
Kháng PD-L1 + SEQ ID NO:211 (100 µg)
Kháng PD-L1 + SEQ ID NO:211 (200 µg)
Thể tích khối u (mm3)
Ngày
0
1000
2000
3000
4000
10
20
30
40

FIG. 13

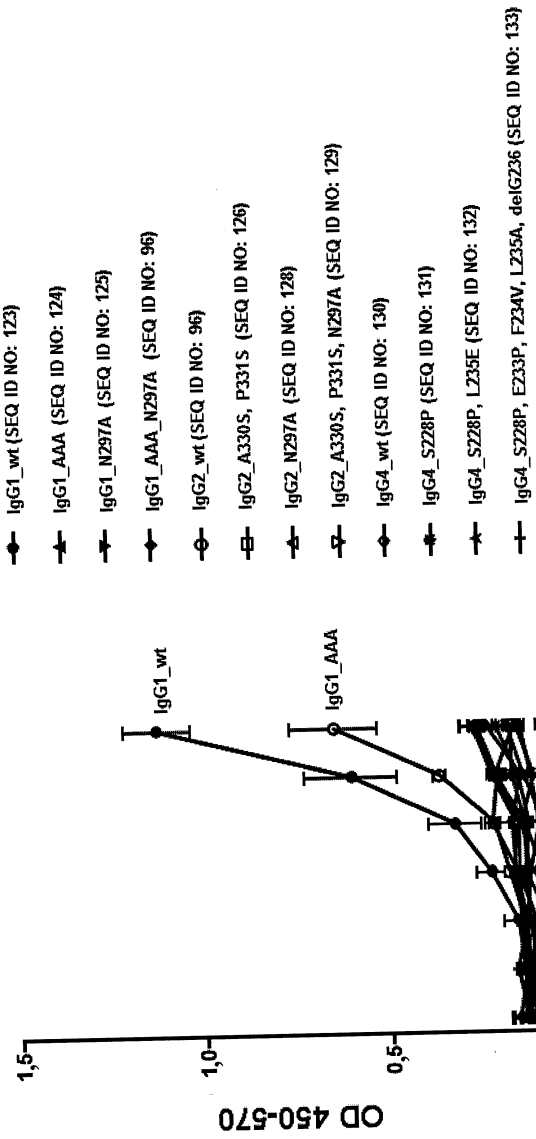

IgG1_wt (SEQ ID NO: 123)
IgG1_AAA (SEQ ID NO: 124)
IgG1_N297A (SEQ ID NO: 125)
IgG1_AAA_N297A (SEQ ID NO: 96)
IgG2_wt (SEQ ID NO: 96)
IgG2_A330S, P331S (SEQ ID NO: 126)
IgG2_N297A (SEQ ID NO: 128)
IgG2_A330S, P331S, N297A (SEQ ID NO: 129)
IgG4_wt (SEQ ID NO: 130)
IgG4_S228P (SEQ ID NO: 131)
IgG4_S228P, L235E (SEQ ID NO: 132)
IgG4_S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 (SEQ ID NO: 133)
BSA
IgG1_wt
IgG1_AAA
OD 450-570
1,5
1,0
0,5
0,0
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ µg/ml C1q
của người

FIG. 14

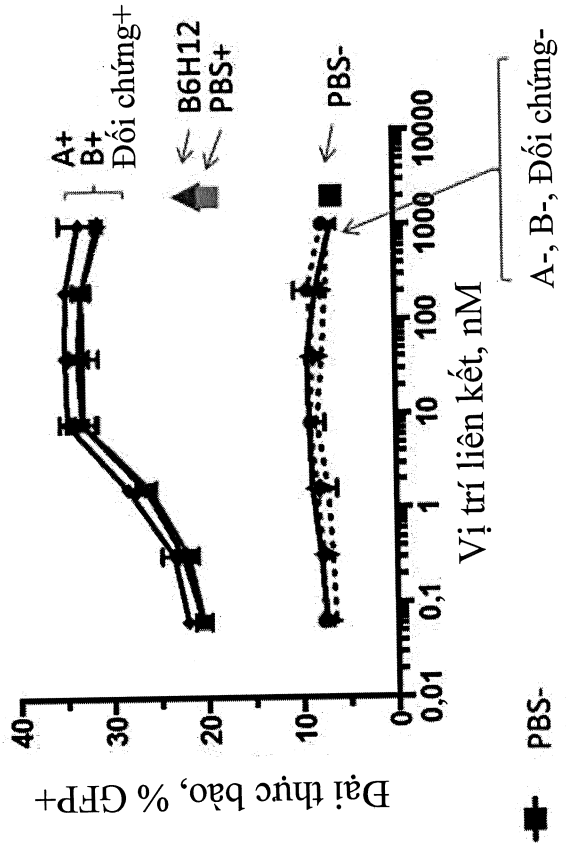

Đại thực bào, % GFP+
40
30
20
10
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
Vị trí liên kết, nM
A+
B+
Đối chứng+
B6H12
PBS+
PBS-
A-, B-, Đối chứng-
PBS-
PBS+
B6H12
A-
A+
B-
B+
Đối chứng-
Đối chứng+

FIG. 15

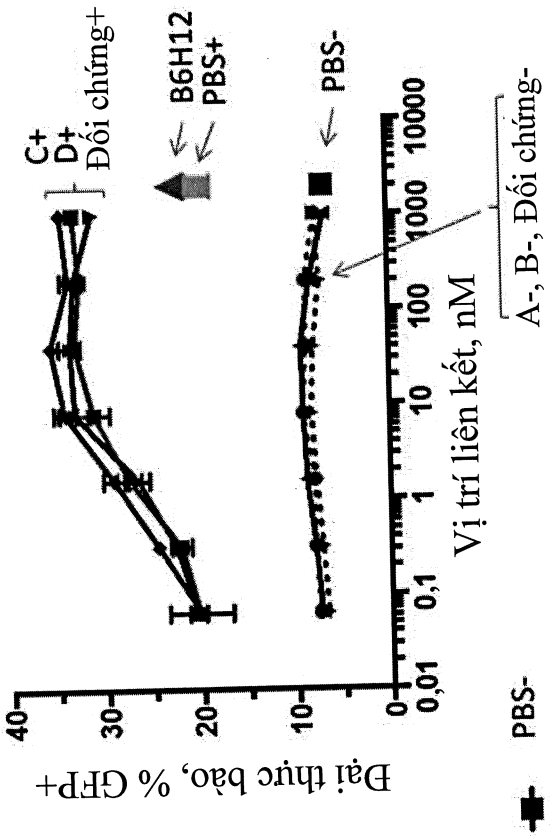

Đại thực bào, % GFP+
40
30
20
10
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
Vị trí liên kết, nM
C+
D+
Đối chứng+
B6H12
PBS+
PBS-
A-, B-, Đối chứng-
PBS-
PBS+
B6H12
C-
C+
D-
D+
Đối chứng-
Đối chứng+

FIG. 16

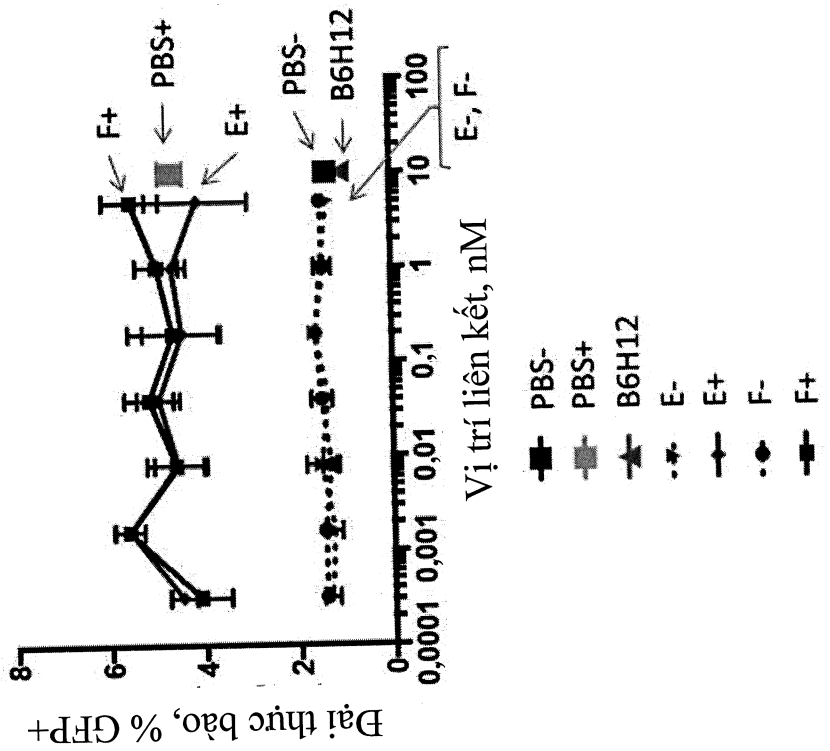

Đại thực bào, % GFP+
8
6
4
2
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Vị trí liên kết, nM
F+
PBS+
E+
PBS-
B6H12
E-, F-
PBS-
PBS+
B6H12
E-
E+
F-
F+

FIG. 17

FIG. 18

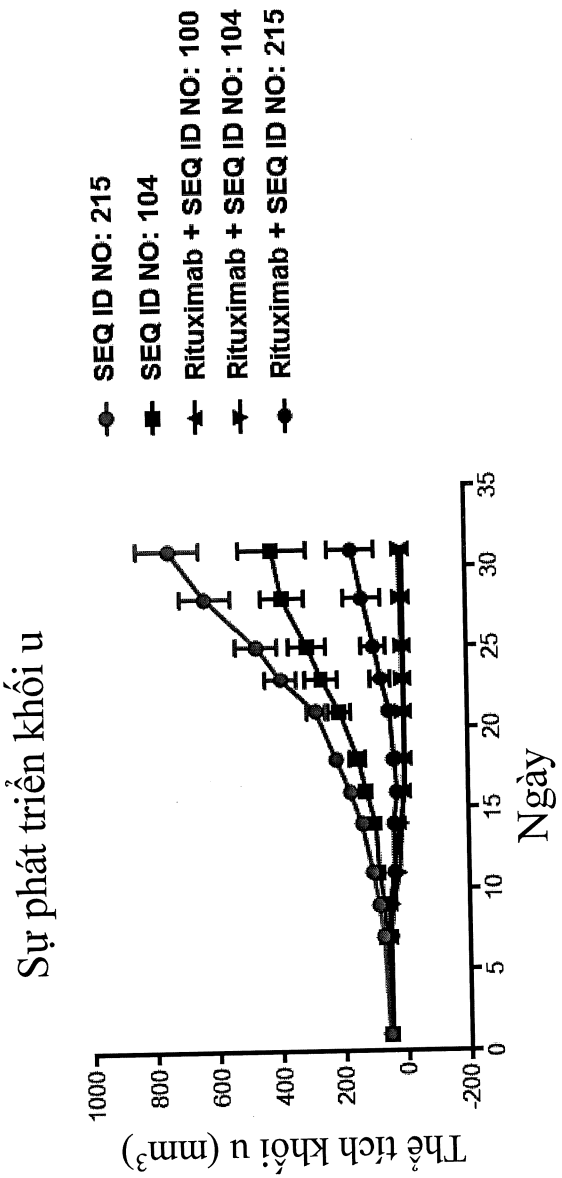

Sự phát triển khối u
SEQ ID NO: 215
SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 100
Rituximab + SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 215
Thể tích khối u (mm³)
1000
800
600
400
200
0
-200
0
5
10
15
20
25
30
35
Ngày

FIG. 19A

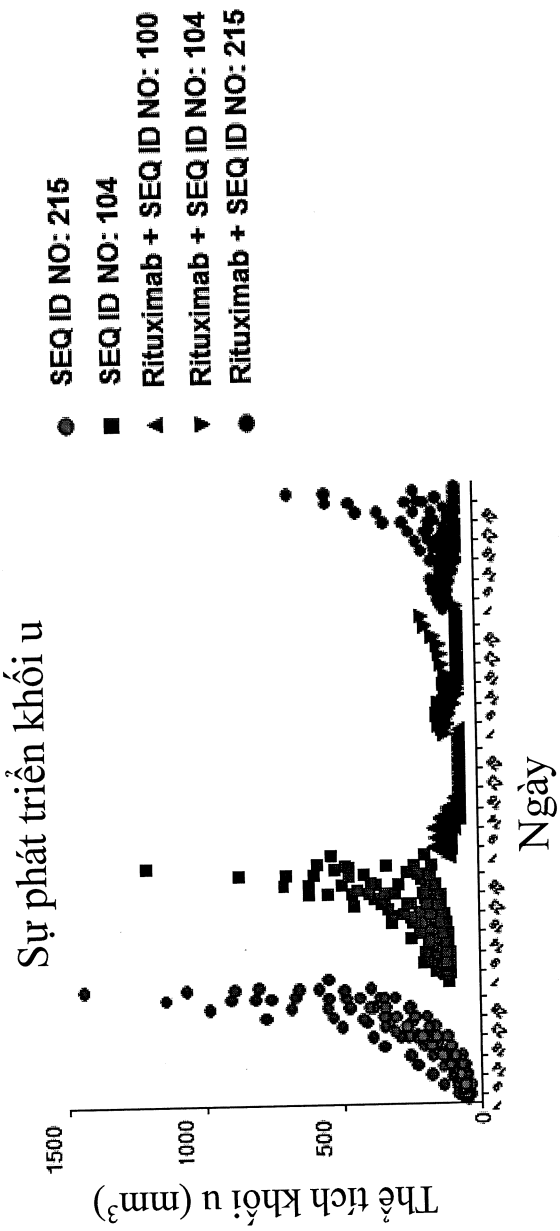

Sự phát triển khối u
SEQ ID NO: 215
SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 100
Rituximab + SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 215
Thể tích khối u (mm³)
1500
1000
500
0
Ngày

FIG. 19B

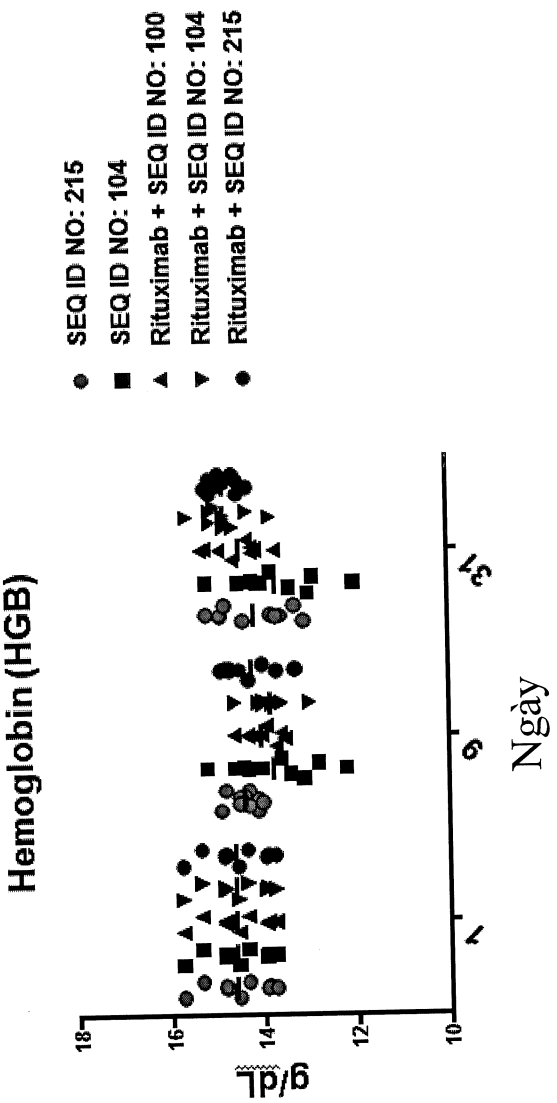

Hemoglobin (HGB)
SEQ ID NO: 215
SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 100
Rituximab + SEQ ID NO: 104
Rituximab + SEQ ID NO: 215
g/dL
18
16
14
12
10
1
8
15
Ngày

FIG. 19C

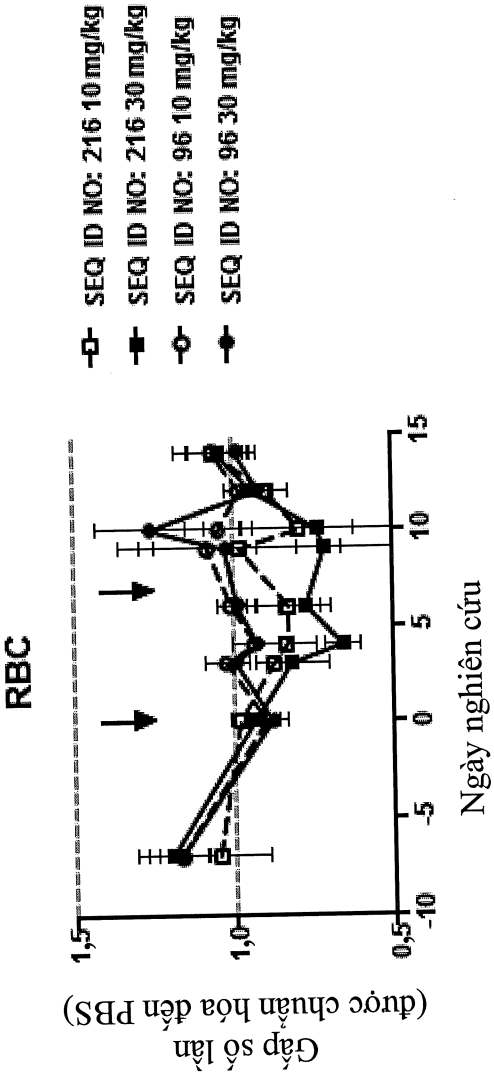

RBC
SEQ ID NO: 216 10 mg/kg
SEQ ID NO: 216 30 mg/kg
SEQ ID NO: 96 10 mg/kg
SEQ ID NO: 96 30 mg/kg
Gấp số lần
(được chuẩn hóa đến PBS)
1,5
1,0
0,5
-10
-5
0
5
10
15
Ngày nghiên cứu

FIG. 20