(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) **1-0039402**

(51)[7] **C07K 14/55**; C07K 16/24; A61K 38/20; A61P 37/00

(13) **B**

(21) 1-2017-04500
(22) 04/05/2016
(86) PCT/US2016/030843 04/05/2016
(87) WO 2016/164937 13/10/2016
(30) 62/146,136 10/04/2015 US
(45) 25/04/2024 433
(43) 26/02/2018 359A
(73) Amgen Inc. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America
(72) BUTZ, Eric Alan (US); THOMSON, Christy Ann (CA); GAVIN, Marc Alain (US); FOLTZ, Ian Nevin (CA); XIA, Dong (US); ALCORN, Dina N. (US); LIM, Ai Ching (US); KETCHEM, Randal Robert (US); MANCHULENKO, Kathy (CA); SEKIROV, Laura (CA); BERRY, Kelly Ann (CA); DE IMUS, Cyr Clovis Chua (US); AGRAWAL, Neeraj Jagdish (IN); KANNAN, Gunasekaran (US); LI, Li (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PROTEIN ĐỘT BIẾN INTƠLƠKIN-2 (IL-2) VÀ PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP PROTEIN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến protein đột biến IL-2, các phân tử dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, các kháng thể kháng IL-2, và các phức hợp chứa kháng thể kháng IL-2 được liên kết với xytokin IL-2 mà ưu tiên nhân rộng và hoạt hóa các tế bào T điều hòa và có thể cho phép sản xuất ở quy mô lớn. Sáng chế cũng đề cập đến các phân tử Fc IgG1 biến thể của người không có hoặc có chức năng hiệu ứng giảm nhiều và có độ ổn định tốt mặc dù không được glycosyl hóa ở N297. Sáng chế cũng đề cập đến các peptit liên kết được glycosyl hóa khi được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp và sử dụng các chế phẩm theo sáng chế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến protein đột biến IL-2, các phân tử dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, các kháng thể kháng IL-2, và các phức hợp chứa kháng thể kháng IL-2 được liên kết với xytokin IL-2 mà ưu tiên nhân rộng và hoạt hóa các tế bào T điều hòa và có thể cho phép sản xuất ở quy mô lớn. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp và sử dụng các chế phẩm theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

IL-2 liên kết với ba cấu trúc dưới phân tử của thụ thể xuyên màng: IL-2Rβ và IL-2Rγ cùng nhau hoạt hóa các sự kiện truyền tín hiệu nội bào nhờ liên kết với IL-2, và CD25 (IL-2Rα) làm ổn định tương tác giữa IL-2 và IL-2Rβγ. Các tín hiệu được truyền bởi IL-2Rβγ bao gồm các tín hiệu của các con đường PI3-kinaza, Ras-MAP-kinaza, và STAT5.

Tế bào T cần sự biểu hiện của CD25 để đáp ứng với IL-2 thường có trong các mô ở nồng độ thấp. Tế bào T biểu hiện CD25 bao gồm cả tế bào T điều hòa FOXP3+ (tế bào Treg), tế bào này cần để ức chế tình trạng viêm tự miễn, và tế bào T FOXP3- được kích hoạt để biểu hiện CD25. Tế bào hiệu ứng T FOXP3- CD25+ (Teff) có thể là tế bào CD4+ hoặc CD8+, cả hai tế bào này đều góp phần gây ra tình trạng viêm, tự miễn, thải loại mảnh ghép cơ quan, hoặc bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ. Việc truyền tín hiệu của con đường STAT5 được kích thích bởi IL-2 có tính chất quyết định cho sự tồn tại và phát triển tế bào T-reg bình thường và sự biểu hiện FOXP3 ở mức cao.

Trong công bố đơn quốc tế số WO 2010/085495 được đồng sở hữu, các tác giả sáng chế đã mô tả việc sử dụng các protein đột biến IL-2 để ưu tiên nhân rộng hoặc kích thích các tế bào Treg. Khi được sử dụng cho đối tượng, tác động của protein đột biến này lên các tế bào Treg là hữu dụng để điều trị các bệnh viêm và tự miễn. Mặc dù các protein đột biến IL-2 được mô tả trong tài liệu này là hữu dụng để nhân rộng các tế bào Treg so với tế bào Teff *in vivo*, nhưng vẫn mong muốn tạo ra các protein đột biến IL-2 có các đặc tính tối ưu để điều trị cho người.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các protein đột biến IL-2, các kháng thể kháng IL-2, và phức hợp kháng thể kháng IL-2/IL-2 mà có thể cho phép sản xuất với hiệu suất cao và có hoạt tính dược lý. Trong quá trình nỗ lực để tạo ra các phân tử này dùng làm thuốc điều trị cho người, đã thấy một số quan sát bất ngờ và không thể đoán được. Chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây thu được từ sự nỗ lực đó.

Các protein đột biến IL-2 được mô tả ở đây có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch với protein đột biến IL-2 và/hoặc IL-2 nội sinh tương đối thấp và tạo ra sự hoạt hóa và nhân rộng ưu tiên Treg. Hơn nữa, theo các phương án nhất định, protein đột biến IL-2 được dung hợp với một phân tử, ví dụ Fc của kháng thể, để làm tăng thời gian bán thải huyết thanh nếu được sử dụng cho đối tượng. Các protein đột biến IL-2 có thời gian bán thải huyết thanh ngắn (3 đến 5 giờ khi tiêm dưới da). Thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 được lấy làm ví dụ được mô tả ở đây có thời gian bán thải ở người ít nhất là 1 ngày, ít nhất là 3 ngày, ít nhất là 5 ngày, ít nhất là 10 ngày, ít nhất là 15 ngày, ít nhất là 20 ngày, hoặc ít nhất là 25 ngày. Tác động đến dược động học này của các protein đột biến IL-2 cho phép giảm liều hoặc dùng liều ít thường xuyên hơn của protein đột biến IL-2 trong điều trị.

Hơn nữa, khi tạo ra phân tử dược lớn, cần phải xem xét khả năng tạo ra phân tử lớn với lượng lớn, đồng thời làm giảm tối thiểu sự kết tụ và làm tăng tối đa độ ổn định của phân tử. Các phân tử dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 đã thể hiện được các đặc tính như vậy.

Ngoài ra, theo các phương án nhất định, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 chứa vùng Fc IgG1. Nếu muốn loại bỏ các chức năng hiệu ứng của IgG1 (ví dụ, hoạt tính ADCC), nhận thấy rằng việc đột biến asparagin ở vị trí 297 thành glyxin (N297G; hệ thống đánh số EU) đã tạo ra các đặc tính sinh lý và hiệu quả tinh chế cải thiện hơn so với các đột biến khác mà thường tạo ra Fc IgG1 không glycosyl hóa. Theo các phương án được ưu tiên, xystein được thao tác di truyền vào trong Fc để tạo ra liên kết disulfua, liên kết này làm tăng độ ổn định của phân tử chứa Fc không được glycosyl hóa. Tính hữu dụng của Fc không được glycosyl hóa vượt xa cả thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Do đó, sáng chế đề cập đến các phân tử chứa Fc, thể dung hợp Fc và kháng thể, có gốc thay thế N297G và tùy ý một hoặc nhiều gốc thay thế khác cho

xystein.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến protein đột biến intơlơkin-2 (IL-2) của người bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1, trong đó protein đột biến IL-2 này có ít nhất là một đột biến được chọn từ L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, và E95G và ưu tiên kích thích các tế bào điều hòa T so với tế bào T hoặc tế bào NK khác, cả trong thử nghiệm *in vitro* và ở chuột được làm tương thích với người (chuột NSG được tái lập bằng tế bào gốc tạo huyết CD34+). Theo một phương án, protein đột biến này giống ít nhất 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một phương án khác, protein đột biến này giống ít nhất 97% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một phương án khác, trình tự axit amin của protein đột biến này khác với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 chỉ ở C125A và ở một vị trí được chọn từ L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, và E95G. Theo một phương án khác, trình tự axit amin của protein đột biến này khác trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 chỉ ở C125A và ở một vị trí được chọn từ D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, và V91S.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến protein dung hợp-Fc bao gồm Fc và protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây. Theo một phương án, Fc là Fc IgG1 của người. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người bao gồm một hoặc nhiều đột biến làm thay đổi chức năng hiệu ứng của Fc này. Theo một phương án khác, IgG1 của người bao gồm gốc thay thế ở N297. Theo một phương án khác, gốc thay thế

ở N297 là N297G. Theo một phương án khác, protein dung hợp Fc bao gồm thay thế hoặc loại bỏ lysin ở đầu C của Fc IgG của người này. Theo một phương án khác, lysin ở đầu C của Fc IgG của người này được loại bỏ. Theo một phương án khác, trình tự liên kết nối Fc và các phần protein đột biến IL-2 của người của protein dung hợp này. Theo một phương án khác, trình tự liên kết này là GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT, hoặc (SEQ ID NO: 6), và YGNGT (SEQ ID NO: 7). Theo một phương án khác, trình tự liên kết là GGGGS (SEQ ID NO: 5). Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm thêm, thay thế hoặc loại bỏ axit amin làm thay đổi quá trình glycosyl hóa protein dung hợp Fc này khi được biểu hiện trong các tế bào của động vật có vú. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3N hoặc T3A. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3N. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm đột biến S5. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm đột biến S5T. Theo một phương án khác, protein dung hợp Fc này chứa dime Fc. Theo một phương án khác, protein dung hợp Fc chứa hai protein đột biến IL-2. Theo một phương án khác, protein dung hợp Fc này chứa một protein đột biến IL-2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến axit nucleic phân lập mã hóa protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến axit nucleic phân lập mã hóa phần Fc của kháng thể và protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây. Theo một phương án, phần Fc này của kháng thể và protein đột biến IL-2 của người được mã hóa trong một khung đọc mở. Theo một phương án khác, Fc là Fc IgG1 của người. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người bao gồm một hoặc nhiều đột biến làm thay đổi chức năng hiệu ứng của Fc này. Theo một phương án khác, IgG1 của người bao gồm gốc thay thế ở N297. Theo một phương án khác, gốc thay thế ở N297 là N297G. Theo một phương án khác, axit nucleic mã hóa Fc IgG của người này có thay thế hoặc loại bỏ lysin ở đầu C. Theo một phương án khác, lysin ở đầu C của Fc IgG của người này được loại bỏ. Theo một phương án khác, axit nucleic còn mã hóa trình tự liên kết nối phần Fc của kháng thể và protein đột biến IL-2 của người. Theo một phương án khác, trình tự liên kết là GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT, hoặc (SEQ ID NO: 6), và YGNGT

(SEQ ID NO: 7). Theo một phương án khác, trình tự liên kết là GGGGS (SEQ ID NO: 5). Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm thêm, thay thế hoặc loại bỏ axit amin làm thay đổi quá trình glycosyl hóa của protein chứa protein đột biến IL-2 này nếu được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3N hoặc T3A. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3N. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm đột biến S5. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 còn bao gồm đột biến S5T.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện chứa axit nucleic phân lập được mô tả trên đây được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ chứa axit nucleic phân lập được mô tả trên đây. Theo một phương án, axit nucleic phân lập được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu. Theo một phương án khác, tế bào chủ này là tế bào không nhân. Theo một phương án khác, tế bào chủ là *E. coli*. Theo một phương án khác, tế bào chủ này là tế bào nhân thực. Theo một phương án khác, tế bào chủ là tế bào của động vật có vú. Theo một phương án khác, tế bào chủ là dòng tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese hamster ovary-CHO).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp protein đột biến IL-2 của người, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ như được mô tả trên đây trong các điều kiện mà cho phép trình tự khởi đầu này được biểu hiện và thu hoạch protein đột biến IL-2 của người từ tế bào nuôi cấy này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp protein dung hợp Fc, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ như được mô tả trên đây trong các điều kiện mà cho phép trình tự khởi đầu này được biểu hiện và thu hoạch protein dung hợp Fc từ tế bào nuôi cấy này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong quần thể tế bào T, bao gồm bước cho quần thể tế bào T này tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào

CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong quần thể tế bào T, bao gồm bước cho quần thể tế bào T này tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của protein dung hợp Fc như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong máu ngoại vi của đối tượng, bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong máu ngoại vi của đối tượng, bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của protein dung hợp Fc như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với CD3+FoxP3- tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK) trong máu ngoại vi của đối tượng, bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của protein đột biến IL-2 của người như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với các tế bào lympho CD3-CD19- biểu hiện CD56 và/hoặc CD16 tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với các tế bào lympho CD3-CD19- biểu hiện CD56 và/hoặc CD16 tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK) trong máu ngoại vi của đối tượng, bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của protein dung hợp Fc như

được mô tả trên đây. Theo một phương án, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với các tế bào lympho CD3-CD19- biểu hiện CD56 và/hoặc CD16 tăng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với các tế bào lympho CD3-CD19- biểu hiện CD56 và/hoặc CD16 tăng ít nhất là 50%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh viêm hoặc tự miễn, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của protein đột biến IL-2 như được mô tả trên đây hoặc một lượng hữu hiệu để điều trị của protein dung hợp Fc như được mô tả trên đây. Theo một phương án, việc sử dụng này làm giảm ít nhất một triệu chứng của bệnh. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong máu ngoại vi của đối tượng tăng sau khi sử dụng. Theo một phương án khác, tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong máu ngoại vi của đối tượng vẫn gần như không đổi sau khi sử dụng. Theo một phương án khác, bệnh viêm hoặc tự miễn là bệnh luput, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm mạch do viêm gan C, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh vảy nến, chứng thải ghép cơ quan, hội chứng Sjögren, bệnh Behcet, hiện tượng sảy thai tự phát khi mang thai, bệnh dị ứng, bệnh hen, hoặc bệnh viêm ruột.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến polypeptit chứa vùng Fc của kháng thể IgG1 của người trong đó vùng Fc này bao gồm đột biến N297G và vùng Fc này của IgG1 của người có độ đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án, vùng Fc này của IgG1 của người có độ đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án khác, vùng Fc này của IgG1 của người bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án khác, vùng Fc này của IgG1 của người còn bao gồm một hoặc nhiều đột biến để làm ổn định polypeptit. Theo một phương án khác, một hoặc nhiều axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 được thay thế bằng xystein. Theo một phương án khác, V259, A287, R292, V302, L306, V323, hoặc I332 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 được thay thế bằng xystein. Theo một phương án khác, vùng Fc này bao gồm gốc thay thế A287C và L306C trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án khác, vùng Fc này bao gồm gốc thay thế V259C và L306C

trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án khác, vùng Fc này bao gồm gốc thay thế R292C và V302C trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án khác, vùng Fc này bao gồm gốc thay thế V323C và I332C trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kháng thể chứa vùng Fc như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến protein dung hợp Fc chứa vùng Fc như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến polypeptit chứa trình tự liên kết, trong đó trình tự liên kết này là GGNGT (SEQ ID NO: 6) hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7). Theo một phương án, trình tự liên kết được N-glycosyl hóa. Theo một phương án khác, trình tự liên kết được chèn vào hoặc thay thế vòng trong cấu trúc polypeptit.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp phân tử chứa Fc IgG1 không được glycosyl hóa, phương pháp này bao gồm các bước:

a) biểu hiện axit nucleic mã hóa polypeptit như được mô tả trên đây trong tế bào nuôi cấy của động vật có vú; và

b) thu hoạch phân tử chứa Fc IgG1 không được glycosyl hóa từ tế bào nuôi cấy này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp phân tử chứa Fc IgG1 không được glycosyl hóa khi được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước gây đột biến codon mã hóa cho N297 trong vùng Fc thành codon mã hóa glyxin.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến protein dung hợp Fc, trong đó trình tự axit amin của protein dung hợp Fc này giống ít nhất 90% với trình tự axit amin của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được minh họa trong Fig.24. Theo một phương án, trình tự axit amin của protein dung hợp Fc này giống ít nhất 95% với trình tự axit amin của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được minh họa trong Fig.24. Theo một phương án khác, trình tự axit amin của protein dung hợp Fc này giống ít nhất 97% với trình tự axit amin của protein dung hợp với protein

đột biến IL-2 của người được minh họa trong Fig.24. Theo một phương án khác, trình tự axit amin của protein dung hợp Fc này giống ít nhất 99% với trình tự axit amin của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được minh họa trong Fig.24. Theo một phương án khác, trình tự axit amin của protein dung hợp Fc này giống hệt với trình tự axit amin của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được minh họa trong Fig.24.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến axit nucleic mã hóa thể dung hợp Fc như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chứa axit nucleic như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp protein dung hợp Fc bao gồm bước ủ tế bào như được mô tả trên đây trong các điều kiện cho phép nó biểu hiện protein dung hợp Fc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị tình trạng bệnh viêm hoặc tự miễn ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu của protein dung hợp Fc như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tình trạng bệnh viêm hoặc tự miễn này là bệnh luput, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm mạch do viêm gan C, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh vảy nến, chứng thải ghép cơ quan, hội chứng Sjögren, bệnh Behcet, hiện tượng sảy thai tự phát khi mang thai, bệnh dị ứng, bệnh hen, hoặc bệnh viêm ruột.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm tra đáp ứng của đối tượng đối với phương pháp điều trị bằng protein đột biến intơlơkin-2 (IL-2) của người như được mô tả trên đây, protein dung hợp Fc như được mô tả trên đây, bao gồm việc phát hiện sự thay đổi ở đối tượng này, sự thay đổi này là: thân nhiệt tăng, lượng CRP trong máu ngoại vi của đối tượng tăng, lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm, lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm, hoặc lượng albumin trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm, trong đó việc điều trị này được kết thúc, được tạm ngưng, được giảm tần suất dùng liều, hoặc được giảm lượng liều dùng sau khi phát hiện thấy sự thay đổi này. Theo một phương án, sự thay

đổi này bao gồm: thân nhiệt tăng ít nhất là 0,5°C, lượng CRP trong máu ngoại vi của đối tượng tăng ít nhất là 0,2mg/mL, lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm ít nhất 0,8 lần, lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm ít nhất 0,8 lần, hoặc lượng albumin trong máu ngoại vi của đối tượng này giảm ít nhất 0,4 lần.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-2 của người phân lập, trong đó kháng thể này: chứa vùng biến đổi chuỗi nặng giống ít nhất 90% với vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống ít nhất 90% với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng; hoặc chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có CDR1, CDR2, và CDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1, CDR2, và CDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này, và trong đó các CDR chuỗi nặng này và các CDR chuỗi nhẹ này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng; hoặc cạnh tranh chéo với kháng thể tham chiếu để liên kết với xytokin IL-2 của người kiểu dại, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9. Theo một phương án, kháng thể này chứa trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng giống ít nhất 90% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống ít nhất 90% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng. Theo một phương án khác, kháng thể

này chứa trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng giống ít nhất 95% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống ít nhất 95% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng. Theo một phương án khác, kháng thể này chứa trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng giống ít nhất 97% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống ít nhất 97% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng. Theo một phương án khác, kháng thể này chứa trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng giống ít nhất 99% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống ít nhất 99% với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng. Theo một phương án khác, kháng thể này chứa trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể tham chiếu, và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu này là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2,

9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, và trong đó trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tham chiếu này được minh họa trong Fig.28 và Fig.26, tương ứng. Theo một phương án khác, kháng thể phân lập này là: kháng thể của người; kháng thể được làm tương thích với người; kháng thể khảm; kháng thể đơn dòng; kháng thể đa dòng; kháng thể tái tổ hợp; đoạn kháng thể liên kết với kháng nguyên; kháng thể mạch đơn; dime của một đoạn globulin miễn dịch (diabody); trime của một đoạn globulin miễn dịch (triabody); tetrame của một đoạn globulin miễn dịch (tetrabody); đoạn Fab; đoạn F(ab')2; kháng thể vùng; kháng thể IgD; kháng thể IgE; kháng thể IgM; kháng thể IgG1; kháng thể IgG2; kháng thể IgG3; kháng thể IgG4; hoặc kháng thể IgG4 có ít nhất một đột biến ở vùng bản lề mà làm giảm xu hướng tạo thành liên kết disulfua trong chuỗi nặng. Theo một phương án khác, kháng thể phân lập này bao gồm Fc IgG1 của người. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người này có một hoặc nhiều đột biến làm thay đổi chức năng hiệu ứng của Fc này. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người này bao gồm gốc thay thế ở N297. Theo một phương án khác, gốc thay thế ở N297 này là N297G. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm Fc IgG của người này có thay thế hoặc loại bỏ lysin ở đầu C. Theo một phương án khác, lysin ở đầu C của Fc IgG của người này được loại bỏ. Theo một phương án khác, kháng thể phân lập này bao gồm Fc IgG1 của người. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người này có một hoặc nhiều đột biến làm thay đổi chức năng hiệu ứng của Fc này. Theo một phương án khác, Fc IgG1 của người này bao gồm gốc thay thế ở N297. Theo một phương án khác, gốc thay thế ở N297 này là N297G. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm Fc IgG của người này có thay thế hoặc loại bỏ lysin ở đầu C. Theo một phương án khác, lysin ở đầu C của Fc IgG của người này được loại bỏ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức hợp phân lập chứa kháng thể kháng IL-2 của người phân lập như được mô tả trên đây liên kết với xytokin IL-2 của người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến axit nucleic phân lập mã hóa chuỗi nhẹ, chuỗi nặng, hoặc cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng IL-2 của người phân lập như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện chứa axit nucleic phân lập như được mô tả trên đây được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ chứa axit nucleic phân lập như được mô tả trên đây. Theo một phương án, axit nucleic phân lập được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu. Theo một phương án khác, tế bào chủ này là tế bào không nhân. Theo một phương án khác, tế bào chủ là *E. coli*. Theo một phương án khác, tế bào chủ này là tế bào nhân thực. Theo một phương án khác, tế bào chủ là tế bào của động vật có vú. Theo một phương án khác, tế bào chủ là dòng tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese hamster ovary-CHO).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp kháng thể kháng IL-2 của người, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ như được mô tả trên đây trong các điều kiện mà cho phép trình tự khởi đầu này được biểu hiện và thu hoạch protein đột biến IL-2 của người từ tế bào nuôi cấy này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị tình trạng bệnh viêm hoặc tự miễn ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu của kháng thể kháng IL-2 của người hoặc phức hợp phân lập chứa kháng thể kháng IL-2 của người phân lập như được mô tả trên đây. Theo một phương án, tình trạng bệnh viêm hoặc tự miễn này là bệnh luput, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm mạch do viêm gan C, bệnh tiểu đường typ I, bệnh tiểu đường typ II, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh vảy nến, chứng thải ghép cơ quan, hội chứng Sjögren, bệnh Behcet, hiện tượng sảy thai tự phát khi mang thai, bệnh dị ứng, bệnh hen, hoặc bệnh viêm ruột.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1. Trong thử nghiệm kích thích trong thời gian ngắn, việc homodime hóa bằng cách dung hợp với đầu C của Fc-IgG không làm thay đổi hoạt tính của các protein đột biến IL-2 với hiệu lực giảm và ái lực cao đối với CD25.

FIG.2A và FIG.2B thể hiện các protein đột biến IL-2 với các đột biến được chỉ rõ và được dung hợp với đầu C của một phía của heterodime-Fc được thử nghiệm về khả năng kích thích quá trình phosphoryl hóa STAT5 trong tế bào T. Các protein đột biến này cũng có ba đột biến tạo ra ái lực cao đối với CD25 (V69A, N71R, Q74P). Hoạt

tính của các protein đột biến này được so sánh với ba dạng của IL-2 không dung hợp với Fc (ký hiệu trống): IL-2 WT, HaWT (ái lực cao đối với CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), và HaD (ái lực cao đối với CD25 và hoạt tính truyền tín hiệu giảm) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D). Các đáp ứng phospho-STAT5 được thể hiện đối với tế bào T có cổng FOXP3+CD4+ và FOXP3-CD4+.

FIG.3 thể hiện sự tăng sinh của tiểu quần thể tế bào T khi đáp ứng với các độ chuẩn của các protein đột biến IL-2 được dung hợp với heterodime-Fc. Hoạt tính của các protein dung hợp được so sánh với ba dạng của IL-2 không dung hợp với Fc (ký hiệu trống): IL-2 WT, HaWT (ái lực cao đối với CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), và HaD (ái lực cao đối với CD25 và hoạt tính truyền tín hiệu giảm) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D).

FIG.4 thể hiện sự tăng sinh của các tế bào NK khi đáp ứng với các độ chuẩn của các protein đột biến IL-2 được dung hợp với heterodime-Fc. Hoạt tính của các protein dung hợp được so sánh với ba dạng của IL-2 không dung hợp với Fc (ký hiệu trống): IL-2 WT, HaWT (ái lực cao đối với CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), và HaD (ái lực cao đối với CD25 và hoạt tính truyền tín hiệu giảm) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D).

FIG.5 thể hiện sự tăng sinh của tiểu quần thể tế bào T khi đáp ứng với các độ chuẩn của các protein đột biến IL-2 được dung hợp với homodime Fc N297G. Hoạt tính của các protein đột biến dung hợp với Fc được so sánh với IL-2 WT (vòng tròn trống) và Fc.WT (vòng tròn đặc). Các đột biến mà tạo ra ái lực cao đối với CD25 (HaMut1) là V69A và Q74P.

FIG.6 thể hiện sự tăng sinh của các tế bào NK khi đáp ứng với các độ chuẩn của các protein đột biến IL-2 được dung hợp với homodime Fc N297G. Hoạt tính của các protein đột biến được dung hợp với Fc được so sánh với IL-2 WT (vòng tròn trống) và Fc.WT (vòng tròn đặc).

FIG.7A và FIG.7B thể hiện các protein đột biến Fc.IL-2 không có đột biến mà tạo ra ái lực cao đối với CD25 thúc đẩy sự nhân rộng Treg và điều hòa tăng FOXP3 ở chuột được làm tương thích với người.

FIG.8 thể hiện các liều thấp dùng hằng tuần (0,5µg mỗi con) của các protein đột biến Fc.IL-2 thúc đẩy sự nhân rộng Treg và điều hòa tăng FOXP3 ở chuột được làm tương thích với người, trong đó quan sát thấy hoạt tính Fc.V91K tốt hơn so với Fc.N88D và Fc.WT.

FIG.9A thể hiện Fc.V91K và Fc.N88D duy trì trên bề mặt của tế bào T đã hoạt hóa nhờ liên kết với CD25.

FIG.9B thể hiện sự tồn lưu của việc truyền tín hiệu IL-2R bằng Fc.V91K và Fc.N88D so với Fc.WT.

FIG.10A và B thể hiện sự so sánh của các khoảng cách dùng liều hai tuần và bốn tuần của Fc.V91K ở khỉ cynomolgus, và so sánh các đường dùng liều IV và SC.

FIG.11A-F thể hiện các thông số động học của các đáp ứng tế bào, thân nhiệt, và lượng CRP huyết thanh ở khỉ cynolmogus được điều trị bằng các phác đồ dùng liều khác nhau của PROLEUKIN®, Fc.V91K, và Fc.N88D.

FIG.12A thể hiện tác động của việc tăng liều PROLEUKIN®, Fc.V91K, hoặc Fc.N88D đến lượng tế bào Treg, tế bào NK, tế bào T $CD4^+FOXP3^-$, và tế bào T $CD8^+FOXP3^-$ ở khỉ cynomolgus. Mỗi điểm số liệu thể hiện đáp ứng đỉnh trung bình của bốn con.

FIG.12B thể hiện tác động của việc tăng liều của PROLEUKIN®, Fc.V91K, hoặc Fc.N88D đến lượng của các tế bào Treg và bạch cầu ưa eosin ở khỉ cynomolgus. Mỗi điểm số liệu thể hiện đáp ứng đỉnh trung bình của bốn con.

FIG.12C thể hiện tác động của việc tăng liều PROLEUKIN®, Fc.V91K, hoặc Fc.N88D đến lượng của các tế bào Treg và CRP và đến thân nhiệt ở khỉ cynomolgus. Mỗi điểm số liệu thể hiện đáp ứng đỉnh trung bình của bốn con.

FIG.12D thể hiện tác động của việc tăng liều PROLEUKIN®, Fc.V91K, hoặc Fc.N88D đến lượng các tế bào Treg, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, và albumin ở khỉ cynomolgus. Mỗi điểm số liệu thể hiện các đáp ứng đỉnh trung bình của bốn con. Các trục y bên phải được nghịch chuyển để thể hiện số lần thay đổi giảm lượng tiểu cầu, bạch cầu trung tính, hoặc albumin so với các mẫu trước khi dùng liều.

FIG.13 thể hiện động học của sự phát triển của các kháng thể kháng thuốc (anti-drug antibody-ADA) ở khỉ cynomolgus được điều trị bằng Fc.V91K.

FIG.14. Phần mềm Discovery Studio đã dự đoán $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ (kcal/mol) của tương tác IL-2:IL-2Rβ đối với nhiều protein đột biến IL-2 khác nhau. Giá trị dương của $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ cho biết protein đột biến liên kết yếu hơn so với IL-2 kiểu dại. Các giá trị $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ đối với các đột biến N88 và D20 có thể dưới mức được dự đoán. Protein đột biến được thể hiện trong khung được chọn.

FIG.15. Schrödinger đã dự đoán $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ (kcal/mol) của tương tác IL-2:IL-2Rβ đối với nhiều thể đột biến IL-2. Giá trị dương của $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ cho biết thể đột biến này liên kết yếu so với WT. Các protein đột biến được thể hiện trong khung được chọn.

FIG.16A và FIG.16B. Các PBMC sơ cấp của người được hoạt hóa trước bằng 100ng/ml OKT3 trong hai ngày. Sau đó, các tế bào được để yên trong ba ngày sau ba lần rửa để loại bỏ kháng thể OKT3. Hoạt tính sinh học của protein dung hợp Fc với protein đột biến.IL-2 được thử nghiệm bằng cách kích thích các PBMC đã hoạt hóa trước được để yên bằng các độ chuẩn (1nM, 100pM, 33pM, 11pM) của các protein đột biến IL-2 ở nhiệt độ 37°C trong 10 phút, sau đó tiến hành thử nghiệm PHOSFLOW™ chuẩn (BD, Franklin Lakes, NJ) để phát hiện mức phospho-STAT5. Hoạt tính sinh học của các protein đột biến Fc.IL-2 được thể hiện dưới dạng cường độ huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity-MFI) của phospho-STAT5 ở tế bào T có cổng CD4+. Protein đột biến được thử nghiệm ở dạng các dịch nổi của tế bào 293-6E đã chuyển nhiễm và nồng độ của protein dung hợp Fc.IL-2 được xác định bằng thử nghiệm liên kết protein A (OCTET Q SYSTEM®, Pall forteBIO Co., Menlo Park, CA). Mẫu "pTT5" là phân đoạn dịch nổi từ các tế bào được chuyển nhiễm vectơ biểu hiện ADN trống. A) Phospho-STAT5 đáp ứng với protein dung hợp Fc.protein đột biến IL-2 đã chuẩn độ, ở tế bào T thu được từ một người cho. B) các đáp ứng của pSTAT5 được xếp hạng với 33pM protein đột biến Fc.IL-2 đối với hai người cho.

FIG.17. PBMC sơ cấp của người được hoạt hóa trước bằng 100ng/ml OKT3 trong hai ngày. Sau đó các tế bào được để yên trong ba ngày sau ba lần rửa để loại bỏ kháng thể OKT3. Hoạt tính sinh học của các protein đột biến IL-2 được thử nghiệm bằng cách kích thích các PBMC đã hoạt hóa trước được để yên này bằng các độ chuẩn của các protein đột biến IL-2 ở 37°C trong 10 phút, sau đó tiến hành thử nghiệm

PHOSFLOW™ chuẩn (BD, Franklin Lakes, NJ) để phát hiện lượng phospho-STAT5. Hoạt tính sinh học của các protein đột biến IL-2 được thể hiện dưới dạng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của phospho-STAT5 ở tế bào T có cổng $CD4^+$ có ái lực cao với CD25. Fc.IL-2 (D20W, C125A) không hoạt hóa pSTAT5, và phân tử này và Fc.IL-2 (WT, C125A) được thể hiện trong mỗi đồ thị dưới dạng đối chứng dương và âm. Các kết quả nhất quán được thu từ hai người cho PBMC khác nhau.

FIG.18. PBMC tổng số được hoạt hóa ở nồng độ 3 triệu tế bào/ml bằng 100ng OKT3. Vào ngày thứ hai, các tế bào được rửa ba lần và được để yên trong môi trường mới trong năm ngày. Sau đó, các tế bào được đánh dấu bằng CFSE và được nuôi cấy tiếp trong đĩa có 24 lỗ ở nồng độ 0,5 triệu tế bào/lỗ trong môi trường chứa IL-2 trong bảy ngày trước khi phân tích FACS. Sự tăng sinh của tiểu quần thể tế bào T được thể hiện dưới dạng mức pha loãng CFSE (mức phát huỳnh quang CFSE trung bình) đối với tế bào $FOXP3^-CD4^+$ (A), tế bào $FOXP3^-CD8^+$ (B), và $HELIOS^+FOXP3^+CD4^+$ (C). Khả năng protein đột biến điều hòa tăng FOXP3 ở các tế bào $HELIOS^+FOXP3^+CD4^+$ cũng được thể hiện (D).

FIG.19. Các tế bào NK $CD16^+$ được phân loại bằng MACS được nuôi cấy với các độ chuẩn của các protein đột biến Fc.IL-2 cụ thể trong ba ngày ở nồng độ 0,1 triệu tế bào/lỗ trong đĩa có 96 lỗ. 0,5μCi 3H-thymidin được bổ sung vào mỗi lỗ trong 18 giờ cuối của quá trình ủ.

FIG.20. PBMC sơ cấp của người được kích thích trước trong hai ngày bằng 100ng/ml OKT3. Các tế bào được thu hoạch, được rửa bốn lần và được để yên qua đêm trong môi trường. Sau đó các tế bào được gây xung bằng 400 pM Fc.IL-2 trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau khi gây xung, các tế bào được thu hoạch ở thời điểm T0 sau một lần rửa, hoặc được rửa thêm ba lần nữa trong 12ml môi trường ấm và được nuôi cấy trong khoảng thời gian được chỉ rõ. Để phát hiện các tế bào chứa Fc.IL-2, các tế bào được nhuộm bằng FITC-kháng IgG của người (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) và APC-kháng CD25 (A). Để xếp hạng các protein đột biến theo mức duy trì trên bề mặt tế bào, tổng các giá trị MFI hu IgG ở các thời điểm 4, 6, và 24 giờ được lấy trung bình đối với hai người cho PBMC (B).

FIG.21 thể hiện mức duy trì tín hiệu pSTAT5 sau khi gây xung-rửa, như trong

Fig.20, ngoại trừ tế bào được gây xung bằng 100pM Fc.IL-2.

FIG.22 thể hiện mối tương quan của mức duy trì trên bề mặt tế bào và mức duy trì truyền tín hiệu IL-2R. Các giá trị của mức duy trì trên bề mặt và mức duy trì tín hiệu pSTAT5 theo thang tỷ lệ được tính toán bằng cách bổ sung các giá trị MFI hu-IgG (bề mặt) hoặc MFI pSTAT5 (truyền tín hiệu) đối với các thời điểm 6 và 24 giờ, chia thang tỷ lệ các giá trị từ 0 đến 1, và lấy trung bình các giá trị đã chia thang tỷ lệ của hai người cho.

FIG.23A và FIG.23B thể hiện tỷ lệ Treg của tế bào T CD4 trong máu của chuột được làm tương thích với người (chuột NSG được tái lập bằng tế bào gốc tạo huyết $CD34^+$) vào ngày thứ tư sau khi dùng liều dưới da 1µg protein đột biến Fc.IL-2 vào ngày 0. (B) Mối tương quan của của việc làm giàu Treg với việc duy trì tín hiệu pSTAT5. Các giá trị duy trì tín hiệu pSTAT5 đã chia thang tỷ lệ được tính toán bằng cách bổ sung MFI pSTAT5 ở thời điểm 6 và 24 giờ, chia thang tỷ lệ các giá trị từ 0 đến 1, và lấy trung bình các giá trị đã chia thang tỷ lệ của hai người cho.

FIG.24 (A)-(P) thể hiện các trình tự axit amin của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được tạo ra và được thử nghiệm theo các ví dụ 13 và 14. Phần chữ in đậm = trình tự dẫn; phần chữ in nghiêng = vùng Fc (chứa các đột biến N297G và delK); phần chữ gạch chân = trình tự liên kết; phần chữ thẳng đứng = IL-2 (chứa các đột biến C125A và đột biến được chỉ rõ). Vùng Fc, trình tự liên kết và IL-2 cùng nhau tạo ra dạng trưởng thành của protein.

FIG.25 (A)-(LL) thể hiện các trình tự axit nucleic của protein dung hợp với protein đột biến IL-2 của người được tạo ra và được thử nghiệm theo các ví dụ 13 và 14.

FIG.26 thể hiện các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được phân lập và được thử nghiệm theo ví dụ 15. Các CDR 1, 2, và 3 (được định nghĩa theo Kabat) được thể hiện ở dạng in đậm và gạch chân; các vùng khung 1, 2, 3, và 4 được thể hiện ở dạng chữ thẳng đứng.

FIG.27(A) – (I) thể hiện các trình tự axit nucleic của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của các kháng thể được phân lập và được thử nghiệm theo ví dụ 15.

FIG.28 thể hiện các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được phân lập và được thử nghiệm theo ví dụ 15. Các CDR 1, 2, và 3 (được định nghĩa theo Kabat) được thể hiện ở dạng in đậm và gạch chân; các vùng khung 1, 2, 3, và 4 được thể hiện ở dạng chữ thẳng đứng.

FIG.29(A)-(I) thể hiện các trình tự axit nucleic của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được phân lập và được thử nghiệm theo ví dụ 15.

FIG.30 thể hiện tỷ lệ hoạt hóa sự nhân rộng các tế bào Treg so với sự nhân rộng tế bào NK ở chuột NSG SCID/Hu được điều trị bằng cách tiêm một liều đơn 8µg kháng thể kháng IL-2 được tạo phức với 1,5µg IL-2 kiểu dại của người) như được mô tả trong ví dụ 15.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phần tiêu đề được sử dụng ở đây là chỉ nhằm mục đích tạo bố cục và không được coi là làm giới hạn đối tượng được mô tả. Toàn bộ các tài liệu viện dẫn trong phần mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các kỹ thuật chuẩn có thể được sử dụng để tạo ra ADN tái tổ hợp, tổng hợp oligonucleotit, nuôi cấy mô và biến nạp, tinh chế protein, v.v.. Các phản ứng enzym và các kỹ thuật tinh chế có thể được tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất hoặc thường được thực hiện trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả ở đây. Các quy trình và các kỹ thuật dưới đây thường được tiến hành theo các phương pháp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và riêng mà được viện dẫn và được bàn luận trong bản mô tả. Ví dụ, xem tài liệu, Sambrook *et al.*, 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manuel*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, cold Spring Harbor, N.Y., tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn vì mục đích bất kỳ. Trừ khi các định nghĩa cụ thể được đề cập, thuật ngữ được sử dụng có liên quan, và các quy trình dùng trong phòng thí nghiệm và kỹ thuật dùng trong hóa phân tích, hóa hữu cơ, và hóa dược được mô tả ở đây là đã biết rõ và thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật chuẩn có thể được sử dụng cho các quy trình tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, bào chế thuốc, điều chế, phân phối và điều trị bệnh nhân.

IL-2

Các protein đột biến IL-2 được mô tả ở đây là các biến thể của IL-2 của người kiểu dại. Như được sử dụng ở đây, "IL-2 của người kiểu dại," "IL-2 kiểu dại," hoặc "IL-2 WT" đều có nghĩa là polypeptit có trình tự axit amin dưới đây:

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL
KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFXQSIISTLT

Trong đó X là C, S, V, hoặc A (SEQ ID NO:2).

Các biến thể có thể có một hoặc nhiều axit amin thay thế, loại bỏ, hoặc cài xen trong trình tự axit amin của IL-2 kiểu dại. Các gốc được ký hiệu ở đây bằng mã axit amin một chữ cái sau đó là vị trí của axit amin trong IL-2, ví dụ, K35 là gốc lysin ở vị trí 35 của SEQ ID NO: 2. Các axit amin thay thế được ký hiệu ở đây bằng mã axit amin một chữ cái sau đó là vị trí của axit amin trong IL-2 tiếp đó là mã axit amin thay thế một chữ cái, ví dụ, K35A là ký hiệu thay thế gốc lysin ở vị trí 35 của SEQ ID NO:2 bằng gốc alanin.

Các protein đột biến IL-2 và các kháng thể kháng IL-2

Sáng chế đề cập đến các protein đột biến IL-2 của người và các kháng thể kháng IL-2 ưu tiên kích thích các tế bào T điều hòa (Treg). Như được sử dụng ở đây "ưu tiên kích thích các tế bào T điều hòa" có nghĩa là protein đột biến hoặc kháng thể thúc đẩy sự tăng sinh, sự tồn tại, sự hoạt hóa và/hoặc chức năng của tế bào T CD3+FoxP3+ so với tế bào T CD3+FoxP3-. Các phương pháp đánh giá khả năng ưu tiên kích thích các tế bào Treg có thể được đánh giá bằng đo tế bào theo dòng chảy các bạch cầu máu ngoại vi, trong đó quan sát thấy tỷ lệ tế bào T FOXP3+CD4+ trong tổng số tế bào T CD4+ tăng, tỷ lệ tế bào T FOXP3+CD8+ trong tổng số tế bào T CD8+ tăng, tỷ lệ tế bào T FOXP3+ so với tế bào NK tăng, và/hoặc mức biểu hiện của CD25 trên bề mặt tế bào T FOXP3+ tăng nhiều hơn so với mức tăng của sự biểu hiện CD25 trên tế bào T khác. Sự phát triển ưu tiên các tế bào Treg cũng có thể được phát hiện dưới dạng sự trình diện tăng của ADN trình tự khởi đầu FOXP3 được loại metyl (tức là vùng được loại metyl đặc hiệu Treg, hoặc TSDR) so với các gen CD3 được loại metyl trong ADN được chiết từ máu toàn phần, như được phát hiện bằng cách giải trình tự các sản phẩm của phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction-PCR) thu được từ ADN bộ gen được

xử lý bằng bisulfit (J. Sehouli, et al. 2011. Epigenetics 6:2, 236-246).

Các protein đột biến IL-2 hoặc các kháng thể kháng IL-2 mà ưu tiên kích thích các tế bào Treg làm tăng tỷ lệ của tế bào T CD3+FoxP3+ so với tế bào T CD3+FoxP3- ở đối tượng hoặc mẫu máu ngoại vi ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 100%, ít nhất là 150%, ít nhất là 200%, ít nhất là 300%, ít nhất là 400%, ít nhất là 500%, ít nhất là 600%, ít nhất là 700%, ít nhất là 800%, ít nhất là 900%, hoặc ít nhất là 1000%.

Ví dụ về các protein đột biến IL-2 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các protein đột biến IL-2 bao gồm các gốc thay thế H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, và/hoặc V91S trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2. Các protein đột biến IL-2 được lấy làm ví dụ được nêu trong Fig.24. Các protein đột biến IL-2 theo sáng chế tùy ý bao gồm gốc thay thế C125A. Mặc dù có thể thích hợp nếu làm giảm số các đột biến khác đối với trình tự IL-2 kiểu dại, sáng chế đề cập đến các protein đột biến IL-2 cũng bao gồm cả các gốc cắt cụt và/hoặc cài xen, loại bỏ, và/hoặc thay thế ngoài gốc thay thế H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, và/hoặc V91S, miễn là protein đột biến này vẫn giữ được hoạt tính ưu tiên kích thích Treg. Do đó, các phương án đề xuất các protein đột biến IL-2 mà ưu tiên kích thích các tế bào Treg và bao gồm trình tự axit amin có gốc thay thế H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, và/hoặc V91S và giống ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2. Theo các phương án đặc biệt được ưu tiên, các protein đột biến IL-2 này bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2.

Đối với các trình tự axit amin, mức đồng nhất trình tự và/hoặc tính tương đồng được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thuật toán xác định mức đồng nhất trình tự cục bộ của Smith và Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, thuật toán sắp thẳng mức đồng nhất trình tự của Needleman và Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443, phương

pháp tìm kiếm tính tương đồng của Pearson và Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444, các phương pháp thực hiện các thuật toán này trên máy tính (GAP, BESTFIT, FASTA, và TFASTA trong gói chương trình phần mềm Wisconsin Genetics, tập đoàn máy tính Genetics, 575 Science Drive, Madison, Wis.), chương trình giải trình tự Best Fit được mô tả trong tài liệu Devereux *et al.*, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395, tốt hơn là sử dụng các thông số xác lập ngầm định, hoặc bằng cách kiểm tra. Tốt hơn là, tỷ lệ đồng nhất được tính toán bằng FastDB dựa trên các thông số sau: điểm trừ bắt cặp nhầm là 1; điểm trừ khoảng trống là 1; điểm trừ kích thước khoảng trống là 0,33; và điểm trừ liên kết là 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

Một ví dụ về thuật toán hữu dụng là PILEUP. PILEUP tạo ra sự sắp thẳng hàng nhiều trình tự từ một nhóm các trình tự có liên quan nhờ sắp xếp thẳng hàng theo cặp, lũy tiến. Cũng có thể là sơ đồ cây thể hiện các mối quan hệ tạo nhóm được dùng để tạo ra sự sắp thẳng. PILEUP tận dụng sự đơn giản hóa phương pháp sắp thẳng hàng lũy tiến nêu trong tài liệu Feng & Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360; phương pháp này tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu Higgins and Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153. Các thông số PILEUP hữu dụng bao gồm mức khoảng trống ngầm định là 3,00, mức chiều dài khoảng trống ngầm định là 0,10, và các khoảng trống cuối có trọng số.

Một ví dụ khác về thuật toán hữu dụng là thuật toán BLAST, được mô tả trong tài liệu: Altschul *et al.*, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Altschul *et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; và Karin *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787. Chương trình BLAST đặc biệt hữu dụng là chương trình WU-BLAST-2 nêu trong tài liệu Altschul *et al.*, 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480. WU-BLAST-2 sử dụng một vài thông số tìm kiếm, hầu hết các thông số này được đặt theo các giá trị ngầm định. Các thông số có thể điều chỉnh được được đặt với các giá trị sau: khoảng xếp chồng =1, phần xếp chồng =0,125, ngưỡng từ (T)=II. Các thông số HSP S và HSP S2 là các giá trị động và được thiết lập bởi chính chương trình tùy thuộc vào cấu tạo của trình tự cụ thể và cấu tạo của cơ sở dữ liệu cụ thể mà dựa vào đó trình tự quan tâm được tìm kiếm, tuy nhiên, các giá trị có thể được điều chỉnh để làm tăng độ nhạy.

Thuật toán hữu dụng khác là thuật toán BLAST tạo khoảng trống như được mô tả bởi tài liệu Altschul *et al.*, 1993, *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402. Thuật toán BLAST tạo khoảng trống sử dụng các điểm số thay thế BLOSUM-62; thông số T ngưỡng được đặt bằng 9; phương pháp giả định hai đột biến (two-hit) để tạo ra các đoạn kéo dài không có khoảng trống, tính cho chiều dài khoảng trống bằng k một lượng bằng 10+k; X_u được đặt bằng 16, và X_g được đặt bằng 40 đối với giai đoạn tìm kiếm cơ sở dữ liệu và được đặt bằng 67 đối với giai đoạn tìm kiếm đầu ra của các thuật toán. Sự sắp xếp thẳng hàng tạo khoảng trống được bắt đầu bằng điểm số tương ứng với khoảng 22 bit.

Mặc dù vị trí hoặc vùng để tạo ra sự thay đổi trình tự axit amin có thể được xác định trước, nhưng bản thân đột biến không cần được xác định trước. Ví dụ, để tối ưu hóa đặc tính của đột biến ở một vị trí nhất định, có thể tiến hành gây đột biến ngẫu nhiên ở vùng hoặc codon đích và protein đột biến IL-2 được biểu hiện được sàng lọc tổ hợp hoạt tính mong muốn tối ưu. Các kỹ thuật để tạo ra đột biến thay thế ở các vị trí được xác định trước trong ADN có trình tự đã biết là đã biết rõ, ví dụ, gây đột biến đoạn mồi M13 và gây đột biến bằng PCR. Việc sàng lọc các thể đột biến có thể được tiến hành, ví dụ, bằng các thử nghiệm được mô tả ở đây.

Các axit amin thay thế thường là các gốc đơn; phần cài xen thường nằm trong khoảng từ một (1) đến hai mươi (20) gốc axit amin, mặc dù các đoạn cài lớn hơn đáng kể có thể được phép. Phần loại bỏ nằm trong khoảng từ một (1) đến hai mươi (20) gốc axit amin, mặc dù trong một vài trường hợp phần loại bỏ có thể lớn hơn nhiều.

Các thay thế, loại bỏ, hoặc cài xen hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng cũng có thể được sử dụng để tạo ra dẫn xuất hoặc biến thể cuối. Thông thường, các thay đổi này được tiến hành trên một vài axit amin để giảm thiểu sự thay đổi của phân tử, cụ thể là tính sinh miễn dịch và tính đặc hiệu của protein liên kết với kháng nguyên. Tuy nhiên, các thay đổi lớn hơn có thể được cho phép trong những trường hợp nhất định. Các thay thế bảo toàn thường được tạo ra theo sơ đồ sau đây được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Gốc ban đầu	Các gốc thay thế được lấy làm ví dụ
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Các thay đổi đáng kể về chức năng hoặc tính đồng nhất miễn dịch được tạo ra bằng cách lựa chọn các gốc thay thế mà ít bảo toàn hơn so với các gốc được thể hiện trong bảng 1. Ví dụ, có thể tiến hành thay thế các gốc mà tác động đáng kể hơn đến: cấu trúc của khung polypeptit trong vùng thay đổi, ví dụ cấu trúc tấm beta hoặc xoắn alpha; độ tích điện hoặc tính kỵ nước của phân tử ở vị trí đích; hoặc phần lớn mạch bên. Các gốc thay thế mà thường được cho là tạo ra nhiều thay đổi nhất về các đặc tính của polypeptit là các gốc thay thế trong đó (a) gốc ưa nước, ví dụ, seryl hoặc threonyl, được thay thế cho (hoặc bằng) gốc kỵ nước, ví dụ, leuxyl, isoleuxyl, phenylalanyl, valyl hoặc alanyl; (b) xystein hoặc prolin được thay thế cho (hoặc bằng) gốc khác bất kỳ; (c) gốc có mạch bên có điện tích dương, ví dụ, lysyl, arginyl, hoặc histidyl, được thay thế cho (hoặc bằng) gốc điện tích âm, ví dụ, glutamyl hoặc aspartyl; hoặc (d) gốc có mạch bên lớn, ví dụ, phenylalanin, được thay thế cho (hoặc bằng) gốc không có mạch bên, ví dụ, glyxin.

Các biến thể thường có hoạt tính sinh học tương tự về mặt định tính và sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch tương tự như chất tương tự có nguồn gốc trong tự nhiên, mặc dù các

biến thể cũng được chọn lọc để thay đổi các đặc tính của protein đột biến IL-2 nếu cần. Theo cách khác, biến thể có thể được thiết kế sao cho hoạt tính sinh học của protein đột biến IL-2 được làm thay đổi. Ví dụ, vị trí glycosyl hóa có thể được thay đổi hoặc được loại bỏ như được bàn luận ở đây.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng của một trong số các kháng thể được ký hiệu ở đây là 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, và 18H9.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-2 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin mà khác trình tự của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, chỉ ở 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 gốc, trong đó mỗi điểm khác nhau về trình tự như vậy độc lập là loại bỏ, cài xen, hoặc thay thế một gốc axit amin. Theo một phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, hoặc 99% với trình tự của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9. Theo một phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin được mã hóa bởi polynucleotit mà lai với trình tự bổ sung của trình tự nucleotit nêu trong Fig.27 trong các điều kiện nghiêm ngặt vừa phải.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin mà khác trình tự của vùng biến đổi chuỗi nặng của 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9, chỉ ở 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 gốc, trong đó mỗi điểm khác nhau về trình tự như vậy độc lập là loại bỏ, cài xen hoặc thay thế một gốc axit amin. Theo một

phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin giống ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, hoặc 99% với trình tự của vùng biến đổi chuỗi nặng của 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9. Theo một phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin được mã hóa bởi polynucleotit mà lai với trình tự bổ sung của trình tự nucleotit nêu trong Fig.29 trong các điều kiện nghiêm ngặt vừa phải.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng IL-2 mà chứa cả ba trình tự CDR chuỗi nhẹ và cả ba trình tự CDR chuỗi nặng của kháng thể 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, hoặc 18H9.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng IL-2 mà ức chế chéo để liên kết với IL-2 như được mô tả trong ví dụ 15.

Các protein đột biến IL-2 và các kháng thể kháng IL-2 có thời gian bán thải huyết thanh kéo dài

Vì các protein đột biến IL-2 được đề cập ở đây ưu tiên nhân rộng các tế bào Treg so với các tế bào Teff hoặc NK chẳng hạn, nên profin độ an toàn khi được dùng cho bệnh nhân được mong đợi là sẽ khác với profin độ an toàn của IL-2 kiểu dại hoặc PROLEUKIN® (aldesleukin; Novartis, Basel, Switzerland). Các tác dụng phụ có liên quan đến IL-2 kiểu dại hoặc PROLEUKIN® bao gồm các triệu chứng giống bệnh cúm, ớn lạnh/rét run, chứng đau khớp, sốt, phát ban, ngứa, các phản ứng tại vị trí tiêm, giảm huyết áp, tiêu chảy, buồn nôn, bồn chồn, rối loạn, và trầm cảm. Các protein đột biến IL-2 được đề xuất ở đây có thể được làm thay đổi để bao gồm hoặc được dung hợp với các phân tử để kéo dài thời gian bán thải huyết thanh của protein đột biến mà không làm tăng nguy cơ mà việc kéo dài thời gian bán thải như vậy sẽ làm tăng khả năng hoặc cường độ của tác dụng phụ hoặc biến cố bất lợi ở bệnh nhân. Việc dùng dưới da protein đột biến có thời gian bán thải huyết thanh kéo dài như vậy có thể cho phép độ phủ đích kéo dài với mức tiếp xúc toàn thân tối đa thấp hơn (C_{max}). Thời gian bán thải huyết thanh kéo dài có thể cho phép phác đồ dùng liều protein đột biến thấp hơn hoặc ít

thường xuyên hơn.

Thời gian bán thải huyết thanh của các protein đột biến IL-2 được đề cập ở đây có thể được kéo dài về cơ bản bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp như vậy bao gồm làm thay đổi trình tự của protein đột biến IL-2 để bao gồm một peptit liên kết với thụ thể Fcγ mới sinh hoặc liên kết với protein có thời gian bán thải huyết thanh kéo dài, ví dụ, IgG hoặc albumin huyết thanh của người. Theo các phương án khác, protein đột biến IL-2 được dung hợp với polypeptit để tạo ra thời gian bán thải kéo dài cho phân tử dung hợp. Các polypeptit như vậy bao gồm Fc IgG hoặc các polypeptit khác mà liên kết với thụ thể Fcγ mới sinh, albumin huyết thanh của người, hoặc các polypeptit liên kết với protein có thời gian bán thải huyết thanh kéo dài. Theo các phương án được ưu tiên, protein đột biến IL-2 được dung hợp với phân tử Fc IgG.

Protein đột biến IL-2 có thể được dung hợp với đầu N hoặc đầu C của vùng Fc IgG. Như được thể hiện trong các ví dụ, việc dung hợp với đầu C của vùng Fc IgG giúp duy trì hoạt tính của protein đột biến IL-2 ở mức lớn hơn so với khi được dung hợp với đầu N của Fc IgG.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dime bao gồm hai polypeptit dung hợp với Fc được tạo ra bằng cách dung hợp protein đột biến IL-2 với vùng Fc của kháng thể. Dime này có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, chèn một gen dung hợp mã hóa protein dung hợp vào vectơ biểu hiện thích hợp, biểu hiện gen dung hợp trong tế bào chủ được biến nạp vectơ biểu hiện tái tổ hợp, và cho phép protein dung hợp được biểu hiện kết hợp giống các phân tử kháng thể, nhờ vậy các liên kết nội mạch hình thành giữa các gốc Fc để thu được dime.

Thuật ngữ "polypeptit Fc" hoặc “vùng Fc” như được sử dụng ở đây bao gồm các dạng nguyên thể và protein đột biến của các polypeptit thu được từ vùng Fc của kháng thể và có thể là một phần của các protein dung hợp với protein đột biến IL-2 hoặc các kháng thể kháng IL-2 theo sáng chế. Các dạng bị cắt của các polypeptit như vậy chứa vùng bản lề mà thúc đẩy quá trình dime hóa cũng được bao gồm. Theo các phương án nhất định, vùng Fc chứa vùng CH2 và CH3 của kháng thể. Cùng với thời gian bán thải huyết thanh kéo dài, protein dung hợp chứa các gốc Fc (và oligome được tạo thành từ đó) còn tạo ra ưu điểm là dễ tinh chế bằng sắc ký ái lực trên các cột protein A hoặc

protein G. Các vùng Fc được ưu tiên được lấy từ IgG của người, bao gồm IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4. Ở đây, các gốc đặc hiệu trong Fc được xác định bằng vị trí. Tất cả các vị trí trên Fc được dựa trên sơ đồ đánh số EU.

Một trong số các chức năng của phần Fc của kháng thể là kết nối với hệ miễn dịch khi kháng thể này gắn với đích của nó. Đây được coi là "chức năng hiệu ứng". Việc kết nối này dẫn đến tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity-ADCC), sự thực bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular phagocytosis ADCP), và/hoặc tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity-CDC). ADCC và ADCP được điều tiết bởi sự liên kết của Fc với các thụ thể Fc trên bề mặt tế bào của hệ miễn dịch. CDC được điều tiết bởi sự liên kết của Fc với các protein của hệ bổ thể, ví dụ, C1q.

Các phân lớp IgG khác nhau về khả năng điều tiết chức năng hiệu ứng. Ví dụ, IgG1 có khả năng điều tiết ADCC và CDC tốt hơn nhiều so với IgG2 và IgG4. Do đó, theo các phương án trong đó chức năng hiệu ứng là không mong muốn, Fc IgG2 được ưu tiên hơn. Tuy nhiên, các phân tử chứa Fc IgG2 được biết đến là khó tổng hợp hơn và có các đặc tính sinh lý ít thu hút hơn, như thời gian bán thải ngắn hơn, so với các phân tử chứa Fc IgG1.

Chức năng hiệu ứng của kháng thể có thể được tăng, hoặc giảm, bằng cách đưa một hoặc nhiều đột biến vào Fc. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 có Fc được thao tác di truyền để làm tăng các chức năng hiệu ứng (U.S. 7,317,091 và Strohl, *Curr. Opin. Biotech.*, 20:685-691, 2009; cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Các phân tử Fc IgG1 được lấy làm ví dụ có chức năng hiệu ứng tăng bao gồm các phân tử có các gốc thay thế sau:

S239D/I332E

S239D/A330S/I332E

S239D/A330L/I332E

S298A/D333A/K334A

P247I/A339D

P247I/A339Q

D280H/K290S

D280H/K290S/S298D

D280H/K290S/S298V

F243L/R292P/Y300L

F243L/R292P/Y300L/P396L

F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L

G236A/S239D/I332E

K326A/E333A

K326W/E333S

K290E/S298G/T299A

K290N/S298G/T299A

K290E/S298G/T299A/K326E

K290N/S298G/T299A/K326E

Một phương pháp khác để làm tăng chức năng hiệu ứng của các protein chứa Fc IgG là làm giảm quá trình fucosyl hóa Fc. Việc loại bỏ fucoza lõi ra khỏi oligosacarit kiểu phức hợp anten kép được gắn với Fc làm tăng đáng kể chức năng hiệu ứng ADCC mà không làm thay đổi khả năng liên kết với kháng nguyên hoặc chức năng hiệu ứng CDC. Một vài con đường là đã biết để làm giảm hoặc loại bỏ quá trình fucosyl hóa các phân tử chứa Fc, ví dụ, kháng thể. Các con đường này bao gồm biểu hiện thể tái tổ hợp trong các dòng tế bào của động vật có vú nhất định bao gồm dòng tế bào bất hoạt gen FUT8, dòng tế bào CHO biến thể Lec13, dòng tế bào lai của chuột YB2/0, dòng tế bào chứa ARN can thiệp kích thước nhỏ đặc hiệu chống lại gen FUT8, và dòng tế bào đồng biểu hiện β-1,4-*N*-axetylglucosaminyltransferaza III và Golgi α-manosidaza II. Theo cách khác, phân tử chứa Fc có thể được biểu hiện trong tế bào không phải của động vật có vú như tế bào thực vật, nấm men, hoặc tế bào không nhân, ví dụ, E. coli.

Theo các phương án nhất định, protein dung hợp-Fc với protein đột biến IL-2 hoặc các kháng thể kháng IL-2 theo sáng chế chứa Fc được thao tác di truyền để làm giảm chức năng hiệu ứng. Các phân tử Fc được lấy làm ví dụ có chức năng hiệu ứng giảm bao gồm các phân tử có các gốc thay thế sau:

N297A hoặc N297Q (IgG1)

L234A/L235A (IgG1)

V234A/G237A (IgG2)

L235A/G237A/E318A (IgG4)

H268Q/V309L/A330S/A331S (IgG2)

C220S/C226S/C229S/P238S (IgG1)

C226S/C229S/E233P/L234V/L235A (IgG1)

L234F/L235E/P331S (IgG1)

S267E/L328F (IgG1)

Đã biết rằng IgG1 của người có vị trí glycosyl hóa ở N297 (hệ thống đánh số EU) và việc glycosyl hóa góp phần vào chức năng hiệu ứng của kháng thể IgG1. Trình tự IgG1 được lấy làm ví dụ được đề cập trong SEQ ID NO:3:

```
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 Lys
225
```

Các nhóm nghiên cứu đã tiến hành gây đột biến N297 để nỗ lực tạo ra kháng thể không được glycosyl hóa. Các đột biến này chủ yếu là thay thế N297 bằng axit amin tương tự với asparagin về bản chất hóa lý như glutamin (N297Q) hoặc bằng alanin (N297A) mà tương tự với asparagin không có các nhóm phân cực.

Như được sử dụng ở đây, "kháng thể không được glycosyl hóa" hoặc "fc không được glycosyl hóa" được dùng để chỉ tình trạng glycosyl hóa của gốc ở vị trí 297 của Fc. Kháng thể hoặc phân tử khác có thể được glycosyl hóa ở một hoặc nhiều vị trí khác nhưng vẫn có thể được coi là kháng thể không được glycosyl hóa hoặc protein dung hợp với Fc không được glycosyl hóa.

Trong nỗ lực tạo ra Fc IgG1 không có chức năng hiệu ứng, đã phát hiện ra rằng việc gây đột biến axit amin N297 của IgG1 của người thành glyxin, tức là, N297G, đã tạo ra hiệu quả tinh chế và các đặc tính sinh lý tốt hơn nhiều so với các thay thế bằng axit amin khác ở gốc đó. Xem ví dụ 8. Do đó, theo các phương án được ưu tiên, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 chứa Fc IgG1 của người có gốc thay thế N297G. Fc có gốc thay thế N297G là hữu dụng trong trường hợp bất kỳ trong đó phân tử chứa Fc IgG1 của người, và không giới hạn ở việc sử dụng trong trường hợp thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Theo các phương án nhất định, kháng thể chứa Fc có gốc thay thế N297G.

Fc bao gồm Fc IgG1 của người có đột biến N297G cũng có thể chứa thêm các gốc cài xen, gốc loại bỏ và gốc thay thế. Theo các phương án nhất định Fc IgG1 của người có gốc thay thế N297G và giống ít nhất 90%, giống ít nhất 91%, giống ít nhất 92%, giống ít nhất 93%, giống ít nhất 94%, giống ít nhất 95%, giống ít nhất 96%, giống ít nhất 97%, giống ít nhất 98%, hoặc giống ít nhất 99% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, gốc lysin ở đầu C được thay thế hoặc được loại bỏ. Trình tự axit amin của IgG1 của người có gốc thay thế N297G và loại bỏ lysin ở đầu C được nêu trong SEQ ID NO:4.

Các phân tử chứa Fc IgG1 không được glycosyl hóa được thể hiện là ổn định kém hơn so với các phân tử chứa Fc IgG1 được glycosyl hóa. Vùng Fc có thể được thao tác di truyền thêm để làm tăng độ ổn định của phân tử không được glycosyl hóa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều axit amin được thay thế thành xystein để tạo ra liên kết di-sulfua ở trạng thái dime. Các gốc V259, A287, R292, V302, L306, V323, hoặc I332 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 có thể được thay thế bằng xystein. Theo các phương án được ưu tiên, các cặp gốc cụ thể được thay thế sao cho chúng ưu tiên tạo ra liên kết di-sulfua với nhau, do đó hạn chế hoặc ngăn ngừa được tình trạng xáo trộn liên kết di-sulfua. Các cặp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, A287C và L306C, V259C và L306C, R292C và V302C, và V323C và I332C.

Được đề cập ở đây là phân tử chứa Fc trong đó một hoặc nhiều gốc V259, A287, R292, V302, L306, V323, hoặc I332 được thay thế bằng xystein, ví dụ về các phân tử này bao gồm các phân tử có thay thế A287C và L306C, V259C và L306C, R292C và V302C, hoặc V323C và I332C.

Các đột biến khác mà có thể được gây ra đối với Fc IgG1 bao gồm các đột biến mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự tạo thành heterodime trong số các polypeptit chứa Fc. Theo một số phương án, vùng Fc sẽ được thao tác di truyền để tạo ra "núm" và "lỗ" mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự tạo thành heterodime của hai chuỗi polypeptit chứa Fc khác nhau nếu được đồng biểu hiện trong tế bào. Patent Mỹ số U.S. 7,695,963. Theo các phương án khác, vùng Fc được làm thay đổi để tận dụng định hướng tĩnh điện để khuyến khích sự tạo thành heterodime đồng thời ngăn cản sự tạo thành homodime của hai polypeptit chứa Fc khác nhau nếu được đồng biểu hiện trong tế bào. Công bố đơn quốc tế số WO 09/089,004, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Fc heterodime được ưu tiên bao gồm các heterodime trong đó một chuỗi Fc có các gốc thay thế D399K và E356K và chuỗi Fc còn lại có các gốc thay thế K409D và K392D. Theo các phương án khác, một chuỗi Fc có các gốc thay thế D399K, E356K, và E357K và chuỗi Fc còn lại có các gốc thay thế K409D, K392D, và K370D.

Theo các phương án nhất định, có thể thích hợp là protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 là monome, tức là, chỉ chứa một phân tử protein đột biến IL-2. Tương tự, kháng thể đặc hiệu đôi, ba hoặc bốn có thể liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều đích khác được mong muốn. Theo các phương án này, vùng Fc của protein dung

hợp hoặc kháng thể có thể chứa một hoặc nhiều đột biến mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự tạo thành heterodime. Protein dung hợp hoặc kháng thể được đồng biểu hiện với vùng Fc có các đột biến qua lại với các đột biến trong polypeptit dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 nhưng không có protein đột biến IL-2 hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng kháng IL-2. Nếu heterodime của hai dạng polypeptit chứa Fc, protein thu được chỉ chứa một protein đột biến IL-2 hoặc vùng liên kết kháng IL-2.

Một phương pháp khác tạo ra protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 dạng monome là dung hợp protein đột biến IL-2 với Fc monome, tức là vùng Fc không dime hóa. Các Fc monome ổn định có các đột biến ngăn cản sự dime hóa và làm ổn định phân tử ở dạng monome. Các Fc monome được ưu tiên được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2011/063348, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo các phương án nhất định, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 chứa Fc có các axit amin mang điện tích âm ở các vị trí 392 và 409 cùng với gốc thay thế threonin ở Y349, L351, L368, V397, L398, F405, hoặc Y407.

Theo các phương án nhất định, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 chứa trình tự liên kết giữa Fc và protein đột biến IL-2. Nhiều polypeptit liên kết khác nhau là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng trong phạm vi protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Theo các phương án được ưu tiên, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 bao gồm một hoặc nhiều bản sao của peptit bao gồm GGGGS (SEQ ID NO:5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7) giữa Fc và protein đột biến IL-2. Theo một số phương án, vùng polypeptit giữa vùng Fc và vùng protein đột biến IL-2 chứa một bản sao của GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7). Như được thể hiện ở đây, trình tự liên kết GGNGT (SEQ ID NO: 6) hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7) được glycosyl hóa khi được biểu hiện trong các tế bào thích hợp và quá trình glycosyl hóa như vậy có thể giúp làm ổn định protein trong dung dịch và/hoặc khi được sử dụng *in vivo*. Do đó, theo các phương án nhất định, protein dung hợp với protein đột biến IL-2 chứa trình tự liên kết được glycosyl hóa nằm giữa vùng Fc và vùng protein đột biến IL-2.

Được dự định rằng trình tự liên kết được glycosyl hóa có thể hữu dụng nếu được đặt trong phạm vi của polypeptit. Được đề xuất ở đây là các polypeptit chứa GGNGT

(SEQ ID NO: 6) hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7) được cài vào trình tự axit amin của polypeptit hoặc thay thế một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin của polypeptit. Theo các phương án được ưu tiên, GGNGT (SEQ ID NO: 6) hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7) được cài vào vòng của cấu trúc bậc ba của polypeptit. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều axit amin của vòng được thay thế bằng GGNGT (SEQ ID NO: 6) hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7).

Phần đầu C của Fc và/hoặc phần đầu amino của protein đột biến IL-2 có thể chứa một hoặc nhiều đột biến mà làm thay đổi profin glycosyl hóa của protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 khi được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú. Theo các phương án nhất định, protein đột biến IL-2 còn có gốc thay thế T3, ví dụ, T3N hoặc T3A. Protein đột biến IL-2 có thể còn có gốc thay thế S5, như S5T.

Các cải biến đồng hóa trị của protein đột biến IL-2 và protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 và các kháng thể kháng IL-2 được bao gồm trong phạm vi sáng chế, và nói chung, nhưng không phải luôn luôn, được tiến hành sau dịch mã. Ví dụ, một vài loại cải biến đồng hóa trị được đưa vào phân tử bằng cách cho các gốc axit amin nhất định phản ứng với chất tạo dẫn xuất hữu cơ có khả năng phản ứng với các mạch bên được chọn hoặc các gốc ở đầu N hoặc C.

Các gốc xysteinyl nói chung được phản ứng với α-haloaxetat (và các amin tương ứng), như axit cloaxetic hoặc cloaxetamit, để thu được các dẫn xuất carboxymetyl hoặc carboxyamidometyl. Các gốc xysteinyl cũng được tạo dẫn xuất bằng phản ứng với bromotrifloaxeton, axit α-bromo-β-(5-imidozoyl)propionic, cloaxetyl phosphat, N-alkylmaleimit, 3-nitro-2-pyridyl disulfua, metyl 2-pyridyl disulfua, p-clomercuribenzoat, 2-clomercuri-4-nitrophenol, hoặc clo-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol.

Các gốc histidyl được tạo dẫn xuất bằng phản ứng với dietylpyrocacbonat ở pH 5,5-7,0 vì chất này tương đối đặc hiệu đối với mạch bên histidyl. Para-bromophenaxyl bromua cũng hữu dụng; tốt hơn là phản ứng này được tiến hành trong natri cacodylat 0,1M ở pH 6,0.

Các gốc lysinyl và gốc ở đầu amino được phản ứng với các anhydrit của axit suxinic hoặc axit carboxylic khác. Việc tạo dẫn xuất bằng các chất này có tác dụng làm

đảo ngược điện tích của các gốc lysinyl. Các tác nhân phản ứng thích hợp khác dùng để tạo dẫn xuất các gốc chứa alpha-amino bao gồm các este imido như metyl picolinimidat; pyridoxal phosphat; pyridoxal; cloborohydrua; axit trinitrobenzensulfonic; O-metylisoure; 2,4-pentandion; và phản ứng với glyoxylat có xúc tác transaminaza.

Các gốc arginyl được cải biến bằng phản ứng với một hoặc một vài tác nhân phản ứng thông thường, trong số các tác nhân này là phenylglyoxal, 2,3-butandion, 1,2-xyclohexandion, và ninhydrin. Việc tạo dẫn xuất các gốc arginin đòi hỏi phản ứng phải được thực hiện trong các điều kiện kiềm do nhóm chức guanidin có pK_a cao. Hơn nữa, các tác nhân phản ứng này có thể phản ứng với các nhóm của lysin cũng như là nhóm epsilon-amino của arginin.

Có thể tiến hành cải biến riêng các gốc tyrosyl, trong đó đặc biệt quan tâm đến việc đưa các phân tử đánh dấu quang phổ vào các gốc tyrosyl bằng phản ứng với các hợp chất diazoni thơm hoặc tetranitrometan. Thông thường nhất là, N-axetylimidizol và tetranitrometan được sử dụng để tạo ra hợp chất O-axetyl tyrosyl và các dẫn xuất 3-nitro, tương ứng. Các gốc tyrosyl được iot hóa bằng cách sử dụng ^{125}I hoặc ^{131}I để tạo ra các protein được đánh dấu dùng trong thử nghiệm miễn dịch phóng xạ, phương pháp sử dụng cloramin T được mô tả trên đây là thích hợp.

Các nhóm bên carboxyl (aspartyl hoặc glutamyl) được cải biến chọn lọc bằng phản ứng với carbodiimit (R—N=C=N--R'), trong đó R và R' tùy ý là các nhóm alkyl khác nhau, như 1-xyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-etyl) carbodiimit hoặc 1-etyl-3-(4-azonia-4,4-dimetylpentyl) carbodiimit. Hơn nữa, các gốc aspartyl và glutamyl được chuyển hóa thành các gốc asparaginyl và glutaminyl bằng phản ứng với ion amoni.

Việc tạo dẫn xuất với các chất có chức năng kép là hữu dụng để liên kết chéo protein liên kết với kháng nguyên với chất nền mang không tan trong nước hoặc bề mặt để dùng trong nhiều phương pháp khác nhau. Các chất liên kết chéo thường được sử dụng bao gồm, ví dụ, các este 1,1-bis(diazoaxetyl)-2-phenyletan, glutaraldehyt, N-hydroxysuxinimit, ví dụ, este với axit 4-azidosalixylic, este imido đồng chức năng kép, bao gồm các este disuxinimidyl như 3,3'-dithiobis(suxinimidylpropionat), và maleimit có chức năng kép như bis-N-maleimido-1,8-octan. Các chất tạo dẫn xuất như metyl-3-[(p-azidophenyl)dithio]propioimidat tạo ra các chất trung gian quang hoạt mà có khả

năng tạo liên kết chéo khi có ánh sáng. Theo cách khác, các chất nền không tan trong nước phản ứng được như hydrat cacbon được hoạt hóa bởi xyanogen bromua và các cơ chất phản ứng được mô tả trong patent Mỹ số 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537; và 4,330,440 được sử dụng để cố định protein.

Các gốc glutaminyl và asparaginyl thường được loại nhóm amit thành các gốc glutamyl và aspartyl tương ứng. Theo cách khác, các gốc này được loại nhóm amit trong các điều kiện axit nhẹ. Một trong hai dạng của các gốc này thuộc phạm vi của sáng chế.

Các cải biến khác bao gồm hydroxyl hóa prolin và lysin, phosphoryl hóa các nhóm hydroxyl của các gốc seryl hoặc threonyl, metyl hóa các nhóm α-amino của các mạch bên lysin, arginin, và histidin (T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), axetyl hóa amin ở đầu N, và amit hóa nhóm carboxyl bất kỳ ở đầu C.

Một loại cải biến đồng hóa trị khác của protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 được bao gồm trong phạm vi sáng chế bao gồm thay đổi kiểu glycosyl hóa protein. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, các kiểu glycosyl hóa có thể phụ thuộc vào cả trình tự của protein (ví dụ, sự có mặt hoặc không có mặt các gốc axit amin glycosyl hóa cụ thể, được bàn luận dưới đây), hoặc tế bào chủ hoặc sinh vật trong đó protein này được tổng hợp. Các hệ biểu hiện cụ thể được mô tả dưới đây.

Glycosyl hóa các polypeptit thường là loại được liên kết với N hoặc được liên kết với O. Loại được liên kết với N được dùng để chỉ việc gắn gốc hydrat cacbon với mạch bên của gốc asparagin. Các trình tự tri-peptit asparagin-X-serin và asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là các trình tự nhận diện sự gắn gốc hydrat cacbon với mạch bên asparagin nhờ enzym. Do đó, sự có mặt của một trong hai trình tự tri-peptit trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm ẩn. Dạng glycosyl hóa được liên kết với O được dùng để chỉ việc gắn một trong số các gốc đường N-axetylgalactosamin, galactoza, hoặc xyloza, với axit hydroxyamino, phổ biến nhất là serin hoặc threonin, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng.

Việc bổ sung các vị trí glycosyl hóa vào protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 có thể được thực hiện thuận lợi bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho nó chứa một hoặc nhiều trình tự tri-peptit được mô tả trên đây (đối với các vị trí glycosyl hóa được liên kết với N). Sự thay đổi này cũng có thể được tạo ra bằng cách thêm, hoặc thay thế, một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin vào trình tự ban đầu (đối với các vị trí glycosyl hóa được liên kết với O). Để dễ hơn, trình tự axit amin của protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 tốt hơn là được làm thay đổi ở cấp độ ADN, cụ thể là bằng cách gây đột biến ADN mã hóa polypeptit đích ở các bazơ được chọn trước sao cho các codon được tạo ra sẽ dịch mã thành các axit amin mong muốn.

Phương pháp khác để làm tăng số gốc hydrat cacbon trên protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 là bằng cách liên kết glycozit với protein bằng phương pháp hóa học hoặc enzym. Các quy trình này có ưu điểm ở chỗ chúng không cần tổng hợp protein trong tế bào chủ mà có khả năng glycosyl hóa đối với glycosyl hóa được liên kết với N và được liên kết với O. Tùy thuộc vào kiểu liên kết được sử dụng, (các) đường có thể được gắn với (a) arginin và histidin, (b) các nhóm carboxyl tự do, (c) các nhóm sulfhydryl tự do như các nhóm sulfhydryl tự do của xystein, (d) các nhóm hydroxyl tự do như các nhóm hydroxyl tự do của serin, threonin, hoặc hydroxyprolin, (e) các gốc thơm như các gốc của phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan, hoặc (f) nhóm amit của glutamin. Các phương pháp này được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 87/05330 được công bố ngày 11/09/1987, và trong tài liệu của Aplin và Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306.

Việc loại bỏ các gốc hydrat cacbon có trên protein đột biến IL-2 ban đầu, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 ban đầu có thể được thực hiện bằng phương pháp hóa học hoặc bằng enzym. Việc loại glycosyl hóa học đòi hỏi protein tiếp xúc với hợp chất axit triflometansulfonic, hoặc hợp chất tương đương. Việc xử lý này làm phân cắt hầu hết hoặc toàn bộ các đường ngoại trừ đường liên kết (N-axetylglucosamin hoặc N-axetylgalactosamin), đồng thời để lại polypeptit nguyên vẹn. Quy trình loại glycosyl hóa học được mô tả trong tài liệu Hakimuddin *et al.*, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52 và trong tài liệu Edge *et al.*, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131. Việc phân cắt bằng enzym các gốc hydrat cacbon trên các polypeptit có thể

được tiến hành bằng cách sử dụng nhiều loại glycosidaza nội sinh và ngoại sinh như được mô tả trong tài liệu Thotakura *et al.*, 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350. Glycosyl hóa ở các vị trí glycosyl tiềm năng có thể được ngăn ngừa bằng cách sử dụng hợp chất tunicamyxin như được mô tả trong tài liệu Duskin *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105. Tunicamyxin phong bế sự tạo thành các liên kết protein-N-glycosit.

Một loại cải biến cộng hóa trị khác của protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 bao gồm liên kết protein với nhiều polyme không có protein, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhiều rượu polyhydric khác nhau như polyetylen glycol, polypropylen glycol hoặc polyoxyalkylen, theo cách nêu trong patent Mỹ số 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 hoặc 4,179,337. Ngoài ra, có thể tiến hành các thay thế axit amin ở nhiều vị trí trong protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 để tạo điều kiện thuận lợi cho việc bổ sung các polyme như PEG. Do đó, các phương án theo sáng chế đề cập đến protein đột biến IL-2 được PEG hóa, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2. Các protein được PEG hóa có thể có thời gian bán thải tăng và/hoặc tính sinh miễn dịch giảm so với các dạng không được PEG hóa.

Các polynucleotit mã hóa các protein đột biến IL-2 và protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2

Sáng chế đề cập đến các axit nucleic mã hóa các protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc các kháng thể kháng IL-2. Các khía cạnh của sáng chế đề cập đến các biến thể polynucleotit (ví dụ, do thoái hóa) mã hóa các trình tự axit amin được mô tả ở đây.

Các trình tự nucleotit tương ứng với các trình tự axit amin được mô tả ở đây, được sử dụng làm mẫu dò hoặc đoạn mồi để phân lập axit nucleic hoặc làm các trình tự nghi ngờ cho cơ sở dữ liệu tìm kiếm, có thể thu được bằng cách "dịch mã ngược" từ các trình tự axit amin. Quy trình phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction-PCR) đã biết rõ có thể được sử dụng để phân lập và khuếch đại trình tự ADN mã hóa các protein đột biến IL-2 và protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Các oligonucleotit mà xác định các đầu tận cùng mong muốn của tổ hợp các đoạn ADN được sử dụng làm các đoạn mồi 5' và 3'. Các oligonucleotit có thể chứa thêm các vị trí

nhận diện các endonucleaza giới hạn, để tạo điều kiện thuận lợi cho việc chèn tổ hợp các đoạn ADN đã khuếch đại vào vectơ biểu hiện. Các kỹ thuật PCR được mô tả trong tài liệu Saiki *et al.*, *Science* 239:487 (1988); *Recombinant DNA Methodology*, Wu et al., eds., Academic Press, Inc., San Diego (1989), pp. 189-196; và *PCR Protocols*: *A Guide to Methods and Applications*, Innis *et. al.*, eds., Academic Press, Inc. (1990).

Các phân tử axit nucleic theo sáng chế bao gồm ADN và ARN ở cả dạng sợi đơn và sợi kép, cũng như là các trình tự bổ sung tương ứng. "Axit nucleic phân lập" là axit nucleic được tách ra khỏi các trình tự di truyền liền kề có mặt trong bộ gen của sinh vật mà từ đó axit nucleic được phân lập, trong trường hợp axit nucleic được phân lập từ các nguồn trong tự nhiên. Trong trường hợp các axit nucleic được tổng hợp bằng enzym từ khuôn mẫu hoặc tổng hợp bằng con đường hóa học, như các sản phẩm PCR, các phân tử ADN bổ trợ, hoặc các oligonucleotit chẳng hạn, cần hiểu rằng các axit nucleic thu được từ các quy trình như vậy là các axit nucleic phân lập. Phân tử axit nucleic phân lập được dùng để chỉ phân tử axit nucleic ở dạng một đoạn riêng biệt hoặc ở dạng một thành phần của cấu trúc axit nucleic lớn. Theo một phương án được ưu tiên, axit nucleic hầu như không bị tạp nhiễm nguyên liệu nội sinh. Tốt hơn là, phân tử axit nucleic được thu từ ADN hoặc ARN được phân lập ít nhất một lần ở dạng gần tinh khiết và với lượng hoặc nồng độ cho phép xác định, thao tác, và thu hồi các trình tự nucleotit thành phần của nó bằng các phương pháp hóa sinh chuẩn (như các phương pháp được nêu trong tài liệu Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Tốt hơn là, các trình tự như vậy được tạo ra và/hoặc được cấu trúc ở dạng khung đọc mở không bị gián đoạn bởi các nội trình tự không được dịch mã, hoặc các intron, thường có mặt trong các gen của tế bào có nhân thực. Các trình tự của ADN không được dịch mã có thể có mặt ở đầu 5' hoặc 3' từ khung đọc mở, nơi mà trình tự này không can thiệp vào việc thao tác hoặc biểu hiện vùng mã hóa.

Các protein đột biến IL-2 theo sáng chế thường được tạo ra bằng cách gây đột biến đặc hiệu vị trí các nucleotit trong ADN mã hóa protein đột biến IL-2 hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, nhờ catxet hoặc gây đột biến PCR hoặc các kỹ thuật khác đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, để tạo ra ADN mã hóa biến thể, và sau đó biểu hiện ADN tái tổ hợp trong tế bào nuôi cấy như được mô tả ở đây. Tuy nhiên,

các protein đột biến IL-2 và thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 có thể được tạo ra bằng cách tổng hợp *in vitro* nhờ các kỹ thuật đã được thiết lập. Các biến thể này thường có hoạt tính sinh học tương đương về mặt định tính với phân tử tương tự có nguồn gốc trong tự nhiên, ví dụ, hoạt tính làm nhân rộng Treg, mặc dù các biến thể cũng có thể được chọn mà có các đặc tính cải biến như sẽ được mô tả đầy đủ hơn dưới đây.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, do sự thoái biến mã di truyền, nên mỗi protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, và kháng thể kháng IL-2 theo sáng chế được mã hóa bởi một lượng rất lớn các axit nucleic, mỗi phân tử này là thuộc phạm vi của sáng chế và có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật chuẩn. Do đó, để xác định một trình tự axit amin cụ thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tạo ra một số axit nucleic khác nhau bất kỳ, bằng cách cải biến đơn giản trình tự gồm một hoặc nhiều codon theo cách mà không làm thay đổi trình tự axit amin của protein được mã hóa.

Sáng chế cũng đề cập đến các cấu trúc và hệ biểu hiện ở dạng plasmit, vectơ biểu hiện, catxet phiên mã hoặc biểu hiện chứa ít nhất một polynucleotit như trên. Ngoài ra, sáng chế đề xuất tế bào chủ chứa hệ hoặc cấu trúc biểu hiện như vậy.

Thông thường, các vectơ biểu hiện được sử dụng trong tế bào chủ bất kỳ trong số các tế bào chủ sẽ chứa các trình tự để duy trì plasmit và để tách dòng và biểu hiện các trình tự nucleotit ngoại sinh. Theo các phương án nhất định, các trình tự như vậy, nói chung được gọi là "các trình tự kề cận" sẽ thường bao gồm một hoặc nhiều trong số các trình tự nucleotit dưới đây: trình tự khởi đầu, một hoặc nhiều trình tự tăng cường, điểm khởi đầu sao chép, trình tự kết thúc phiên mã, trình tự intron đầy đủ chứa vị trí nối cho và nhận, trình tự mã hóa trình tự dẫn để tiết polypeptit, vị trí liên kết ribosom, trình tự polyadenyl hóa, vùng đa liên kết để cài axit nucleic mã hóa polypeptit cần được biểu hiện, và thành phần gen đánh dấu chọn lọc. Mỗi trình tự trong số các trình tự này được bàn luận dưới đây.

Tùy ý, vectơ này có thể chứa trình tự mã hóa "đuôi", tức là, phân tử oligonucleotit nằm ở đầu 5' hoặc 3' của protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-2; trình tự oligonucleotit mã hóa polyHis (như hexaHis (SEQ ID NO: 21)), hoặc "đuôi" khác như FLAG, HA

(hemaglutinin virut cúm), hoặc *myc*, mà tồn tại trên kháng thể sẵn có trên thị trường. Đuôi này thường được dung hợp với polypeptit lúc biểu hiện polypeptit, và có thể dùng làm công cụ để tinh chế ái lực hoặc phát hiện polypeptit từ tế bào chủ. Tinh chế ái lực có thể được thực hiện, ví dụ, bằng sắc ký cột sử dụng kháng thể kháng đuôi làm chất nền ái lực. Tùy ý, đuôi này có thể được loại bỏ sau đó bằng nhiều cách khác nhau như sử dụng các peptidaza nhất định để phân cắt.

Các trình tự kề cận có thể là tương đồng (tức là, từ cùng một loài và/hoặc chủng làm tế bào chủ), khác loại (tức là, từ một loài khác loài hoặc chủng tế bào chủ), lai (tức là, tổ hợp của các trình tự kề cận thu được từ nhiều hơn một nguồn), tổng hợp hoặc tự nhiên. Vì vậy, nguồn trình tự kề cận có thể lấy từ sinh vật không nhân hoặc nhân thực bất kỳ, sinh vật có xương sống hoặc không xương sống bất kỳ, hoặc thực vật bất kỳ, miễn là trình tự kề cận là có chức năng trong, và có thể được hoạt hóa bằng, bộ máy tế bào chủ.

Các trình tự kề cận hữu dụng trong các vectơ theo sáng chế có thể thu được bằng phương pháp bất kỳ trong số một vài phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thông thường, các trình tự kề cận hữu dụng ở đây đã được xác định trước đây bằng cách lập bản đồ và/hoặc phân cắt bằng endonucleaza giới hạn và do đó có thể được phân lập từ nguồn mô thích hợp bằng cách sử dụng các endonucleaza giới hạn thích hợp. Trong một vài trường hợp, trình tự nucleotit đầy đủ của trình tự kề cận có thể là đã biết. Ở đây, trình tự kề cận có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây để tách dòng hoặc tổng hợp axit nucleic.

Dù toàn bộ hay chỉ một phần của trình tự kề cận là đã biết, nó có thể thu được bằng cách sử dụng phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) và/hoặc bằng cách sàng lọc thư viện bộ gen bằng mẫu dò thích hợp như oligonucleotit và/hoặc đoạn trình tự kề cận từ cùng một loài hoặc từ loài khác. Nếu trình tự kề cận chưa được biết, đoạn ADN chứa trình tự kề cận có thể được phân lập từ một mảnh lớn của ADN mà có thể chứa, ví dụ, trình tự mã hóa hoặc thậm chí một hoặc nhiều gen khác. Có thể tiến hành phân lập bằng cách phân cắt bằng endonucleaza giới hạn để tạo ra đoạn ADN thích hợp sau đó phân lập bằng cách tinh chế bằng gel agaroza, sắc ký cột Qiagen® (Chatsworth, CA), hoặc các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc chọn lựa các enzym thích hợp để thực hiện mục đích này là đã biết rõ đối với

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Điểm khởi đầu sao chép thường là một phần của các vectơ biểu hiện từ tế bào không nhân được mua trên thị trường, và điểm khởi đầu này hỗ trợ cho quá trình khuếch đại vectơ trong tế bào chủ. Nếu vectơ được chọn không có vị trí điểm khởi đầu sao chép, thì điểm khởi đầu sao chép này có thể được tổng hợp hóa học dựa trên trình tự đã biết, và được nối vào vectơ. Ví dụ, điểm khởi đầu sao chép từ plasmit pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) là thích hợp cho hầu hết vi khuẩn gram âm, và các điểm khởi đầu của các virut khác nhau (ví dụ, SV40, polyoma, adenovirut, virut gây bệnh mụn nước (vesicular stomatitus virut-VSV), hoặc virut gây u nhú như HPV hoặc BPV) là hữu dụng để tách dòng các vectơ trong tế bào của động vật có vú. Thông thường, thành phần điểm khởi đầu sao chép là không cần cho các vectơ biểu hiện của động vật có vú (ví dụ, điểm khởi đầu SV40 thường được sử dụng chỉ vì nó cũng chứa trình tự khởi đầu sớm của virut).

Trình tự kết thúc phiên mã thường nằm ở đầu 3' đến cuối vùng mã hóa polypeptit và trình tự này được dùng để kết thúc quá trình phiên mã. Thông thường, trình tự kết thúc phiên mã trong các tế bào không nhân là đoạn giàu G-C sau đó là trình tự poly-T. Mặc dù trình tự này dễ dàng được tách dòng từ thư viện hoặc thậm chí có thể được mua trên thị trường như là một phần của vectơ, nhưng trình tự này cũng có thể dễ dàng được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp axit nucleic như các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây.

Gen đánh dấu chọn lọc mã hóa protein cần cho sự tồn tại và phát triển của tế bào chủ được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy chọn lọc. Các gen đánh dấu chọn lọc điển hình mã hóa protein mà (a) tạo ra tính kháng kháng sinh hoặc các độc tố khác, ví dụ, ampixilin, tetraxyclin, hoặc kanamyxin đối với tế bào chủ không nhân; (b) bổ sung sự thiếu hụt dinh dưỡng thụ động của tế bào; hoặc (c) cung cấp các dưỡng chất quan trọng không có trong môi trường phức tạp hoặc môi trường xác định. Các gen đánh dấu chọn lọc cụ thể là gen kháng kanamyxin, gen kháng ampixilin, và gen kháng tetraxyclin. Thích hợp là, gen kháng neomyxin cũng có thể được sử dụng để lựa chọn ở cả tế bào chủ không nhân và tế bào chủ nhân thực.

Các gen chọn lọc khác có thể được sử dụng để khuếch đại gen sẽ được biểu hiện. Khuếch đại là một quy trình trong đó các gen cần để tổng hợp protein cần thiết cho sự

phát triển hoặc sự tồn tại của tế bào được lặp lại liên tiếp trong nhiễm sắc thể của các thế hệ liên tiếp của tế bào tái tổ hợp. Ví dụ về các gen đánh dấu chọn lọc thích hợp cho tế bào của động vật có vú bao gồm các gen dihydrofolat reductaza (DHFR) và thyrnidin kinaza không có trình tự khởi đầu. Các tế bào biến nạp của động vật có vú được đặt trong điều kiện áp lực chọn lọc trong đó chỉ có tế bào biến nạp được làm thích nghi riêng để tồn tại do gen chọn lọc có mặt trong vectơ. Áp lực chọn lọc được áp dụng bằng cách nuôi cấy các tế bào đã biến nạp trong các điều kiện trong đó nồng độ của chất chọn lọc trong môi trường liên tục được tăng, nhờ đó khuếch đại cả gen chọn lọc và cả gen mã hóa polypeptit mong muốn, như protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2. Kết quả là, polypeptit được tổng hợp với lượng tăng thêm từ ADN được khuếch đại.

Vị trí liên kết với ribosom thường cần để bắt đầu dịch mã mARN và được đặc trưng bởi trình tự Shine-Dalgarno (tế bào không nhân) hoặc trình tự Kozak (tế bào nhân thực). Yếu tố này thường nằm ở đầu 3' so với trình tự khởi đầu và đầu 5' so với trình tự mã hóa của polypeptit được biểu hiện. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều vùng mã hóa có thể được liên kết chức năng với vị trí liên kết với ribosom nội tại (internal ribosome binding site-IRES), cho phép dịch mã hai khung đọc mở từ một bản phiên mã ARN đơn.

Trong một vài trường hợp, như trong trường hợp quá trình glycosyl hóa được mong muốn có trong hệ biểu hiện tế bào chủ nhân thực, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thao tác các trình tự trước hoặc trình tự sau khác nhau để cải thiện quá trình glycosyl hóa hoặc hiệu suất. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình có thể làm thay đổi vị trí phân cắt peptidaza của một peptit tín hiệu cụ thể, hoặc bổ sung các trình tự sau, mà cũng có thể tác động đến quá trình glycosyl hóa. Sản phẩm protein cuối cùng có thể có, một hoặc nhiều axit amin bổ sung liên quan đến sự biểu hiện ở vị trí 1 (so với axit amin thứ nhất của protein trưởng thành), mà có thể không được loại bỏ hoàn toàn. Ví dụ, sản phẩm protein cuối cùng có một hoặc hai gốc axit amin được phát hiện thấy ở vị trí phân cắt bằng peptidaza, được gắn với đầu amino. Theo cách khác, việc sử dụng một vài vị trí phân cắt bằng enzym có thể thu được dạng cắt cụt nhẹ của polypeptit mong muốn, nếu enzym cắt ở vùng này trong polypeptit trưởng thành.

Các vectơ biểu hiện và tách dòng theo sáng chế thường chứa trình tự khởi đầu

mà được nhận diện bởi sinh vật chủ và được liên kết chức năng với phân tử mã hóa protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2. Trình tự khởi đầu là các trình tự không được phiên mã nằm ngược dòng (tức là, đầu 5') so với codon mở đầu của gen cấu trúc (có chiều dài thường nằm trong khoảng từ 100 đến 1000bp) mà kiểm soát quá trình phiên mã của gen cấu trúc. Trình tự khởi đầu thường được chia thành một trong hai loại: trình tự khởi đầu cảm ứng và trình tự khởi đầu cơ định. Trình tự khởi đầu cảm ứng khởi đầu quá trình phiên mã từ ADN với mức tăng thêm dưới sự kiểm soát của chúng khi đáp ứng với vài thay đổi về điều kiện nuôi cấy, như sự có mặt hoặc không có mặt dưỡng chất hoặc thay đổi nhiệt độ. Trình tự khởi đầu cơ định, mặt khác, phiên mã đồng đều gen mà chúng được liên kết chức năng, tức là, không kiểm soát hoặc kiểm soát rất ít sự biểu hiện gen. Một lượng lớn các trình tự khởi đầu, được nhận diện bởi nhiều tế bào chủ tiềm ẩn, là đã biết rõ.

Các trình tự khởi đầu thích hợp để sử dụng với vật chủ nấm men là cũng đã biết rõ trong lĩnh vực này. Các gen tăng cường từ nấm men được sử dụng thích hợp với các trình tự khởi đầu từ nấm men. Các trình tự khởi đầu thích hợp để sử dụng với tế bào chủ của động vật có vú là đã biết rõ và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các trình tự khởi đầu thu được từ bộ gen của virut như virut polyoma, virut gây bệnh đậu gà, adenovirut (như Adenovirut 2), virut gây bệnh u nhú ở bò, virut gây ung thư mô liên kết ở chim, cytomegalovirut, retrovirut, virut viêm gan B và tốt nhất là virut Simian 40 (SV40). Các trình tự khởi đầu của động vật có vú thích hợp khác bao gồm các trình tự khởi đầu của động vật có vú khác loài, ví dụ, các trình tự khởi đầu sốc nhiệt và trình tự khởi đầu actin.

Các trình tự khởi đầu khác mà có thể được quan tâm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: trình tự khởi đầu sớm SV40 (Benoist và Chambon, 1981, *Nature* 290:304-310); trình tự khởi đầu CMV (Thornsen *et al.*, 1984, *Proc. Natl. Acad. U.S.A.* 81:659-663); trình tự khởi đầu nằm trong đoạn lặp dài ở đầu 3' của virut Rous sarcoma (Yamamoto *et al.*, 1980, *Cell* 22:787-797); trình tự khởi đầu thymidin kinaza herpes (Wagner *et al.*, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:1444-1445); trình tự khởi đầu và trình tự điều hòa từ gen metallothionin Prinster *et al.*, 1982, *Nature* 296:39-42); và trình tự khởi đầu từ tế bào không nhân như trình tự khởi đầu beta-lactamaza (Villa-Kamaroff

et al., 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75:3727-3731); hoặc trình tự khởi đầu tac (DeBoer *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:21-25). Cũng được quan tâm là các vùng kiểm soát phiên mã của động vật dưới đây, mà có tính đặc hiệu mô và được sử dụng ở động vật chuyển gen: vùng kiểm soát gen elastaza I có hoạt tính trong tế bào tế bào nang tuyến tụy (Swift *et al.*, 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitz *et al.*, 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515); vùng kiểm soát gen insulin có hoạt tính trong các tế bào beta tuyến tụy (Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122); vùng kiểm soát gen globulin miễn dịch có hoạt tính trong các tế bào lympho (Grosschedl *et al.*, 1984, *Cell* 38:647-658; Adames *et al.*, 1985, *Nature* 318:533-538; Alexander *et al.*, 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7:1436-1444); vùng kiểm soát từ virut gây u vú ở chuột có hoạt tính trong các tế bào tinh hoàn, vú, lympho và tế bào mast (Leder *et al.*, 1986, *Cell* 45:485-495); vùng kiểm soát gen albumin có hoạt tính trong gan (Pinkert *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1 :268-276); vùng kiểm soát gen alpha-feto-protein có hoạt tính trong gan (Krumlauf *et al.*, 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:1639-1648; Hammer *et al.*, 1987, *Science* 253:53-58); vùng kiểm soát gen alpha 1-antitrypsin có hoạt tính trong gan (Kelsey *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171); vùng kiểm soát gen beta-globin có hoạt tính trong các tế bào tủy (Mogram *et al.*, 1985, *Nature* 315:338-340; Kollias *et al.*, 1986, *Cell* 46:89-94); vùng kiểm soát gen protein cơ bản myelin có hoạt tính trong các tế bào thần kinh đệm ít gai trong não (Readhead *et al.*, 1987, *Cell* 48:703-712); vùng kiểm soát gen chuỗi nhẹ-2 myosin có hoạt tính trong cơ xương (Sani, 1985, *Nature* 314:283-286); và vùng kiểm soát gen hocmon giải phóng hướng sinh dục có hoạt tính trong vùng dưới đồi (Mason *et al.*, 1986, *Science* 234:1372-1378).

Trình tự tăng cường có thể được chèn vào vectơ để làm tăng quá trình phiên mã bởi tế bào nhân thực bậc cao hơn. Các trình tự tăng cường là các yếu tố hoạt động cis của ADN, thường có chiều dài nằm trong khoảng từ 10 đến 300bp, mà tác động đến trình tự khởi đầu để làm tăng quá trình phiên mã. Các trình tự tăng cường tương đối độc lập về hướng và vị trí, đã được phát hiện thấy ở các vị trí ở cả đầu 5' và 3' so với đơn vị phiên mã. Một vài trình tự tăng cường sẵn có từ các gen của động vật có vú là đã biết (ví dụ, globin, elastaza, albumin, alpha-feto-protein và insulin). Tuy nhiên, trình tự tăng cường từ virut thường được sử dụng. Trình tự tăng cường SV40, trình tự tăng cường trình tự khởi đầu sớm của cytomegalovirut, trình tự tăng cường của virut polyoma, và

trình tự tăng cường từ adenovirut đã biết trong lĩnh vực này là các yếu tố tăng cường được lấy làm ví dụ để hoạt hóa các trình tự khởi đầu của tế bào nhân thực. Mặc dù trình tự khởi đầu có thể được bố trí trong vectơ này ở đầu 5' hoặc 3' so với trình tự mã hóa, nhưng thông thường trình tự này được bố trí nằm ở vị trí 5' từ trình tự khởi đầu. Trình tự mã hóa trình tự tín hiệu khác loại hoặc tự nhiên thích hợp (trình tự dẫn hoặc peptit tín hiệu) có thể được kết hợp vào vectơ biểu hiện, để thúc đẩy quá trình tiết ngoại bào protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2. Việc chọn lựa peptit tín hiệu hay trình tự dẫn tùy thuộc vào loại tế bào chủ, trong đó protein được tổng hợp, và trình tự tín hiệu khác loại có thể thay thế trình tự tín hiệu tự nhiên. Các ví dụ về các peptit tín hiệu mà có chức năng trong tế bào chủ của động vật có vú bao gồm các peptit tín hiệu sau: trình tự tín hiệu của intơlơkin-7 (IL-7) được mô tả trong Patent Mỹ số 4,965,195; trình tự tín hiệu của thụ thể intơlơkin-2 được mô tả trong tài liệu Cosman *et al.*,1984, *Nature* 312:768; peptit tín hiệu của thụ thể intơlơkin-4 được mô tả trong Patent châu Âu số 0367 566; peptit tín hiệu của thụ thể intơlơkin-1 typ I được mô tả trong Patent Mỹ số 4,968,607; peptit tín hiệu của thụ thể intơlơkin-1 typ II được mô tả trong Patent châu Âu số 0 460 846. Theo một phương án, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 theo sáng chế chứa trình tự dẫn như được minh họa trong Fig.24.

Vectơ có thể chứa một hoặc nhiều yếu tố mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự biểu hiện khi vectơ này được kết hợp vào bộ gen của tế bào chủ. Ví dụ về các yếu tố này bao gồm yếu tố EASE (Aldrich et al. 2003 *Biotechnol Prog.* 19:1433-38) và vùng liên kết chất nền (matrix attachment region-MAR). MAR điều hòa tổ chức cấu trúc của chất nhiễm sắc và có thể ngăn vectơ đã kết hợp khỏi tác động "vị trí". Do đó, MAR đặc biệt hữu dụng khi vectơ này được sử dụng để tạo ra các tế bào biến nạp ổn định. Nhiều axit nucleic chứa MAR tự nhiên và tổng hợp là đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, các patent Mỹ số 6,239,328; 7,326,567; 6,177,612; 6,388,066; 6,245,974; 7,259,010; 6,037,525; 7,422,874; 7,129,062.

Vectơ biểu hiện theo sáng chế có thể được tạo ra từ vectơ ban đầu như vectơ sẵn có trên thị trường. Các vectơ như vậy có thể có hoặc không chứa toàn bộ các trình tự kề cận mong muốn. Nếu một hoặc nhiều trình tự kề cận được mô tả ở đây vốn không có mặt trong vectơ, thì chúng có thể được tạo ra một cách riêng biệt và được nối vào vectơ.

Các phương pháp được sử dụng để tạo ra mỗi trong số các trình tự kề cận là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sau khi vectơ được tạo ra và phân tử axit nucleic mã hóa protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2 được chèn vào vị trí thích hợp của vectơ, vectơ đầy đủ có thể được đưa vào tế bào chủ thích hợp để khuếch đại và/hoặc biểu hiện polypeptit. Việc biến nạp vectơ biểu hiện vào tế bào chủ đã chọn có thể được tiến hành bằng các phương pháp đã biết rõ bao gồm chuyển nhiễm, gây nhiễm, đồng kết tủa với canxi phosphat, xung điện, vi tiêm, chuyển nhiễm nhờ liposom, chuyển nhiễm qua trung gian DEAE-dextran, hoặc kỹ thuật đã biết khác. Phương pháp được chọn phần nào dựa vào chức năng của loại tế bào chủ được sử dụng. Các phương pháp này và các phương pháp thích hợp khác là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và được nêu trong tài liệu, ví dụ, Sambrook *et al.*, 2001, ở trên.

Tế bào chủ, khi được nuôi cấy trong các điều kiện thích hợp, sẽ tổng hợp protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2 mà sau đó có thể được thu gom từ môi trường nuôi cấy (nếu tế bào chủ tiết nó vào môi trường nuôi cấy) hoặc thu trực tiếp từ tế bào chủ tổng hợp nó (nếu nó không được tiết vào môi trường). Việc chọn tế bào chủ thích hợp sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, như mức biểu hiện mong muốn, cải biến polypeptit mà mong muốn có hoặc cần thiết cho hoạt tính (như glycosyl hóa hoặc phosphoryl hóa) và dễ dàng gấp thành phân tử có hoạt tính sinh học. Tế bào chủ có thể là tế bào nhân thực hoặc tế bào không nhân.

Các dòng tế bào của động vật có vú sẵn có làm các tế bào chủ để biểu hiện là đã biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dòng tế bào bất tử sẵn có từ bảo tàng giống nuôi cấy của Mỹ (American Type Culture Collection-ATCC) và dòng tế bào bất kỳ được sử dụng trong hệ biểu hiện đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để tạo ra các polypeptit tái tổ hợp theo sáng chế. Nói chung, tế bào chủ được biến nạp vectơ biểu hiện tái tổ hợp mà chứa ADN mã hóa protein đột biến IL-2, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, hoặc kháng thể kháng IL-2 mong muốn. Trong số tế bào chủ có thể được sử dụng là tế bào không nhân, tế bào nấm men hoặc tế bào nhân thực bậc cao hơn. Tế bào không nhân bao gồm tế bào từ sinh vật gram

âm hoặc gram dương, ví dụ *E. coli* hoặc bacilli. Tế bào nhân thực bậc cao hơn bao gồm tế bào côn trùng và các dòng tế bào được tạo ra có nguồn gốc từ động vật có vú. Ví dụ về các dòng tế bào chủ của động vật có vú thích hợp bao gồm dòng COS-7 của các tế bào thận khỉ (ATCC CRL 1651) (Gluzman *et al.*, 1981, Cell23:175), các tế bào L, các tế bào 293, các tế bào C127, các tế bào 3T3 (ATCC CCL 163), tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), hoặc dẫn xuất của chúng như Veggie CHO và các dòng tế bào có liên quan mà phát triển trong môi trường không chứa huyết thanh (Rasmussen *et al.*, 1998, *Cytotechnology* 28: 31), tế bào HeLa, các dòng tế bào BHK (ATCC CRL 10), và các dòng tế bào CVI/EBNA thu được từ dòng tế bào thận khỉ xanh châu Phi CVI (ATCC CCL 70) như được mô tả trong tài liệu McMahan *et al.*, 1991, EMBO J. 10: 2821, tế bào thận phôi người như 293, 293 EBNA hoặc MSR 293, tế bào biểu bì của người A431, các tế bào Colo205 của người, các dòng tế bào của động vật linh trưởng được biến nạp khác, tế bào lưỡng bội bình thường, các chủng tế bào thu được từ việc nuôi cấy *in vitro* mô nguyên sinh, các tế bào lấy từ mô cấy bên ngoài, HL-60, U937, HaK hoặc tế bào Jurkat. Tùy ý, các dòng tế bào của động vật có vú như HepG2/3B, KB, NIH 3T3 hoặc S49, chẳng hạn, có thể được sử dụng để biểu hiện polypeptit khi muốn sử dụng polypeptit này trong các thử nghiệm chỉ thị hoặc truyền tín hiệu khác nhau.

Theo cách khác, có thể tổng hợp polypeptit trong sinh vật nhân thực bậc thấp như nấm men hoặc trong sinh vật không nhân như vi khuẩn. Nấm men thích hợp bao gồm *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, các chủng của Kluyveromyces, Candida, hoặc chủng nấm men bất kỳ có khả năng biểu hiện các polypeptit khác loại. Các chủng vi khuẩn thích hợp bao gồm *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, hoặc chủng vi khuẩn bất kỳ có khả năng biểu hiện các polypeptit khác loại. Nếu polypeptit được tạo ra trong nấm men hoặc vi khuẩn, có thể cần cải biến polypeptit được tổng hợp trong đó, ví dụ bằng quá trình phosphoryl hóa hoặc quá trình glycosyl hóa các vị trí thích hợp, để thu được polypeptit chức năng. Sự liên kết cộng hóa trị như vậy có thể được thực hiện bằng các phương pháp hóa học hoặc sử dụng enzym.

Polypeptit cũng có thể được tạo ra bằng cách liên kết chức năng axit nucleic phân lập theo sáng chế với các trình tự kiểm soát thích hợp trong một hoặc nhiều vectơ

biểu hiện của côn trùng, và sử dụng hệ biểu hiện của côn trùng. Nguyên liệu và phương pháp được dùng cho hệ biểu hiện tế bào côn trùng/baculovirut là sẵn có trên thị trường ở dạng kit do, ví dụ, Invitrogen, San Diego, Calif., Mỹ (the MaxBac® kit) sản xuất, và các phương pháp như vậy là đã biết rõ trong lĩnh vực này, như được mô tả trong tài liệu của Summers và Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555 (1987), và Luckow và Summers, *Bio/Technology* 6:47 (1988). Các hệ dịch mã không chứa tế bào cũng có thể được sử dụng để tổng hợp các polypeptit sử dụng các ARN thu được từ các cấu trúc axit nucleic được mô tả ở đây. Các vectơ biểu hiện và tách dòng thích hợp để dùng với các tế bào chủ vi khuẩn, nấm, nấm men, và động vật có vú được mô tả trong tài liệu Pouwels *et al.* (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York, 1985). Tế bào chủ mà chứa axit nucleic phân lập theo sáng chế, tốt hơn là được liên kết chức năng với ít nhất một trình tự kiểm soát biểu hiện, là "tế bào chủ tái tổ hợp".

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề cập đến axit nucleic phân lập mã hóa protein đột biến IL-2 của người mà ưu tiên kích thích các tế bào T điều hòa và chứa gốc thay thế D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, và/hoặc V91S và có trình tự axit nucleic giống ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1.

Sáng chế cũng đề cập đến các axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 bất kỳ trong số các protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 được lấy làm ví dụ được mô tả ở đây. Theo các phương án được ưu tiên, phần Fc của kháng thể và protein đột biến IL-2 của người được mã hóa trong một khung đọc mở, tùy ý có trình tự liên kết được mã hóa nằm giữa vùng Fc và protein đột biến IL-2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện chứa các axit nucleic mã hóa protein đột biến IL-2- hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 trên đây được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ chứa các axit nucleic phân lập mã hóa các protein đột biến IL-2, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-

2, hoặc các kháng thể kháng IL-2 trên đây. Tế bào chủ có thể là tế bào không nhân, như *E. coli*, hoặc có thể là tế bào nhân thực, như tế bào của động vật có vú. Theo các phương án nhất định, tế bào chủ là dòng tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese hamster ovary-CHO).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp protein đột biến IL-2 của người. Phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện trong đó trình tự khởi đầu được liên kết chức năng với protein đột biến IL-2 của người được biểu hiện. Sau đó, protein đột biến IL-2 của người được thu hoạch từ tế bào nuôi cấy này. Protein đột biến IL-2 có thể được thu hoạch từ môi trường nuôi cấy và/hoặc dịch phân giải tế bào chủ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 của người. Phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện trong đó trình tự khởi đầu được liên kết chức năng với protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 của người được biểu hiện. Sau đó, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 của người được thu hoạch từ tế bào nuôi cấy này. Protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 của người có thể được thu hoạch từ môi trường nuôi cấy và/hoặc dịch phân giải tế bào chủ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp kháng thể kháng IL-2. Phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện trong đó trình tự khởi đầu được liên kết chức năng với chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL-2 được biểu hiện. Sau đó, kháng thể kháng IL-2 được thu hoạch từ tế bào nuôi cấy này. Kháng thể kháng IL-2 có thể được thu hoạch từ môi trường nuôi cấy và/hoặc dịch phân giải tế bào chủ.

Dược phẩm

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 cùng với chất pha loãng, chất mang, chất hòa tan, chất nhũ hóa, chất bảo quản và/hoặc tá dược hữu hiệu dược lý. Theo các phương án nhất định, protein đột biến IL-2 là nằm trong phạm vi của protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chế phẩm dạng lỏng, đông lạnh, và đông khô.

Tốt hơn là, các nguyên liệu bào chế là không độc với người sử dụng ở liều và nồng độ được sử dụng. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của protein đột biến IL-2 chứa phân tử điều trị, ví dụ, thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2, được đề cập.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm có thể chứa các nguyên liệu bào chế để cải biến, duy trì hoặc bảo quản, ví dụ, độ pH, nồng độ mol, độ nhớt, độ trong, màu sắc, tính đẳng trương, mùi, độ vô trùng, độ ổn định, tốc độ hòa tan hoặc giải phóng, độ hấp thu hoặc khả năng thấm của chế phẩm. Theo các phương án này, nguyên liệu bào chế thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit amin (như glyxin, glutamin, asparagin, arginin, prolin, hoặc lysin); các chất kháng khuẩn; chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, natri sulfit hoặc natri hydro-sulfit); các dung dịch đệm (như borat, bicacbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat hoặc các axit hữu cơ khác); chất độn (như manitol hoặc glyxin); chất tạo chelat (như axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA)); chất tạo phức (như cafein, polyvinylpyrolidon, beta-xyclodextrin hoặc hydroxypropyl-beta-xyclodextrin); chất phụ gia; monosacarit; disacarit; và các hydrat cacbon khác (như glucoza, mannoza hoặc dextrin); protein (như albumin huyết thanh, gelatin hoặc globulin miễn dịch); các chất tạo màu, điều vị và pha loãng; chất nhũ hóa; polyme ưa nước (như polyvinylpyrolidon); polypeptit có trọng lượng phân tử thấp; các ion đối tạo muối (như natri); chất bảo quản (như benzalkoni clorua, axit benzoic, axit salixylic, thimerosal, rượu phenetyl, metylparaben, propylparaben, chlorhexidin, axit sorbic hoặc hydro peroxit); dung môi (như glyxerin, propylen glycol hoặc polyetylen glycol); rượu đường (như manitol hoặc sorbitol); chất tạo hỗn dịch; chất hoạt động bề mặt hoặc chất thấm ướt (như pluronic, PEG, este sorbitan, các polysorbat như polysorbat 20, polysorbat, triton, tromethamin, lexithin, cholesterol, tyloxapal); chất làm tăng độ ổn định (như sucroza hoặc sorbitol); chất làm tăng tính trương (như halogenua kim loại kiềm, tốt hơn là natri hoặc kali clorua, manitol sorbitol); chất dẫn phân phối; chất pha loãng; tá dược và/hoặc tá dược dược lý. Xem tài liệu, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm tối ưu sẽ được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tùy thuộc vào, ví dụ, đường dùng dự định, kiểu

phân phối và liều mong muốn. Ví dụ, xem tài liệu, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, ở trên. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm này có thể làm ảnh hưởng đến tình trạng thể chất, độ ổn định, tốc độ giải phóng *in vivo* và tốc độ thanh thải *in vivo* của các protein liên kết với kháng nguyên theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, chất dẫn hoặc chất mang chủ yếu trong dược phẩm có thể có bản chất chứa nước hoặc không chứa nước. Ví dụ, chất dẫn hoặc chất mang thích hợp có thể là nước để tiêm, dung dịch nước muối sinh lý hoặc dịch não tủy nhân tạo, có thể được bổ sung với các nguyên liệu khác phổ biến trong các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Dung dịch nước muối hoặc dung dịch nước muối được đệm trung tính kết hợp với albumin huyết thanh là các chất dẫn được lấy ví dụ. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa dung dịch đệm Tris có độ pH 7,0-8,5, hoặc dung dịch đệm axetat có độ pH 4,0-5,5, và có thể còn chứa sorbitol hoặc chất thay thế thích hợp. Theo các phương án nhất định của sáng chế, các chế phẩm chứa protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 có thể được bào chế để bảo quản bằng cách trộn chế phẩm được chọn có độ tinh khiết mong muốn với các chất bào chế tùy ý (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, ở trên) ở dạng bánh đông khô hoặc dung dịch nước. Hơn nữa, theo các phương án nhất định, sản phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 có thể được bào chế ở dạng đông khô sử dụng tá dược thích hợp như sucroza.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được chọn để phân phối ngoài đường tiêu hóa. Theo cách khác, các dược phẩm này có thể được chọn để xông hít hoặc để phân phối thông qua đường tiêu hóa, như qua đường miệng. Quy trình bào chế dược phẩm dược dụng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tốt hơn là, các thành phần bào chế có mặt ở nồng độ mà có thể chấp nhận được đối với vị trí sử dụng. Theo các phương án nhất định, các dung dịch đệm được sử dụng để duy trì dược phẩm ở độ pH sinh lý hoặc ở độ pH thấp hơn một chút, thường ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.

Khi việc dùng ngoài đường tiêu hóa được đề cập, dược phẩm theo sáng chế có thể được đề xuất ở dạng không chứa chất gây sốt, dung dịch chứa nước dùng được ngoài đường tiêu hóa chứa thành phần protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 mong muốn trong chất dẫn dược dụng. Chất dẫn đặc biệt thích hợp để tiêm ngoài đường

tiêu hóa là nước cất vô trùng trong đó thành phần protein đột biến hoặc kháng thể kháng IL-2 được bào chế ở dạng dung dịch đẳng trương vô trùng, được bảo quản thích hợp. Theo các phương án nhất định, quy trình bào chế có thể bao gồm bào chế phân tử mong muốn với chất, như các hạt vi cầu tiêm được, các hạt dễ bị bào mòn sinh học, các hợp chất polyme (như axit polylactic hoặc axit polyglycolic), các hạt hoặc liposom, mà có thể tạo ra sự giải phóng sản phẩm có kiểm soát hoặc kéo dài mà có thể được phân phối thông qua việc tiêm dự trữ. Theo các phương án nhất định, axit hyaluronic cũng có thể được sử dụng, axit này có tác dụng làm kéo dài thời gian tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, thiết bị phân phối dược chất có thể cấy có thể được sử dụng để đưa dược phẩm chứa protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 vào cơ thể.

Dược phẩm khác sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các chế phẩm chứa các thành phần protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 ở dạng chế phẩm phân phối kéo dài hoặc có kiểm soát. Các kỹ thuật để bào chế nhiều dạng phân phối kéo dài hoặc có kiểm soát khác như các chất mang liposom, các vi hạt dễ bào mòn sinh học hoặc các hạt xốp và tiêm dự trữ, là cũng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số PCT/US93/00829, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đã mô tả sự giải phóng có kiểm soát các vi hạt polyme xốp để phân phối dược phẩm. Các chế phẩm giải phóng kéo dài có thể bao gồm các chất nền polyme bán thấm ở dạng sản phẩm được tạo hình, ví dụ, chế phim, hoặc vi nang. Các chất nền giải phóng kéo dài có thể bao gồm polyeste, hydrogel, polylactit (như được mô tả trong Patent Mỹ số 3,773,919 và công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 058481, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), copolyme của axit L-glutamic và gamma etyl-L-glutamat (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), poly (2-hydroxyetyl-metacrylat) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 và Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), etylen vinyl axetat (Langer et al., 1981, ở trên) hoặc axit poly-D(-)-3-hydroxybutyric (công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 133,988). Các chế phẩm giải phóng kéo dài cũng có thể bao gồm liposom mà có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số một vài phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, xem tài liệu, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; các công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 036,676; EP 088,046 và EP 143,949, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Dược phẩm được sử dụng *in vivo* thường được đề xuất ở dạng chế phẩm vô trùng. Quy trình làm vô trùng có thể được thực hiện bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng. Khi chế phẩm được làm đông khô, thì quy trình làm vô trùng bằng phương pháp này có thể được tiến hành trước hoặc sau khi làm đông khô và hoàn nguyên. Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bảo quản ở dạng đông khô hoặc trong dung dịch. Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường được đặt trong đồ chứa có lỗ nạp vô trùng, ví dụ, túi hoặc lọ dung dịch truyền tĩnh mạch có nút có thể chọc thủng bằng kim tiêm dưới da.

Các khía cạnh theo sáng chế đề cập đến các chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 tự đệm, mà có thể được sử dụng làm dược phẩm, như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được mô tả ở đây, các phương án nhất định đề cập đến chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2, cụ thể là protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 dược lý, mà chứa, ngoài thành phần protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2, một hoặc nhiều tá dược như các tá dược được mô tả trong phần này và phần khác trong sáng chế. Tá dược có thể được sử dụng trong sáng chế theo khía cạnh này vì nhiều mục đích, như điều chỉnh các đặc tính vật lý, hóa học, hoặc sinh học của chế phẩm, như điều chỉnh độ nhớt, và hoặc các quy trình theo sáng chế để cải thiện tính hiệu quả và hoặc để làm ổn định chế phẩm và các quy trình tránh sự thoái biến và hỏng do, ví dụ, các tác động trong quá trình sản xuất, vận chuyển, bảo quản, bào chế trước khi dùng, sử dụng, và sau đó.

Đã có nhiều tài liệu mô tả về việc làm ổn định protein và các nguyên liệu bào chế và phương pháp hữu dụng theo điểm này, như tài liệu Arakawa et al., "Solvent interactions in pharmaceutical formulations," Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution," trong: RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), và Randolph et al., "Surfactant-protein interactions," Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002), mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, cụ thể là các phần có liên quan đến tá dược và các quy trình điều chế chúng cho chế phẩm protein tự

đệm theo sáng chế, đặc biệt là đề cập đến các dược phẩm protein và các quy trình dùng thuốc cho người và/hoặc thú y.

Các muối có thể được sử dụng theo các phương án nhất định của sáng chế để, ví dụ, điều chỉnh nồng độ ion và/hoặc tính đẳng trương của chế phẩm và/hoặc để cải thiện độ hòa tan và/hoặc độ ổn định vật lý của protein hoặc thành phần khác của chế phẩm theo sáng chế.

Như đã biết, các ion có thể làm ổn định trạng thái tự nhiên của protein bằng cách liên kết với các gốc mang điện trên bề mặt của protein và bằng cách che các nhóm phân cực và mang điện trên protein và làm giảm cường độ tương tác tĩnh điện, các tương tác hút và đẩy. Các ion cũng có thể làm ổn định tình trạng biến tính của protein bằng cách liên kết với, cụ thể là, các liên kết peptit bị biến tính (--CONH) của protein. Hơn nữa, tương tác ion với các nhóm mang điện và phân cực trên protein cũng có thể làm giảm tương tác tĩnh điện giữa các phân tử và, nhờ đó, ngăn ngừa hoặc làm giảm sự kết tụ và sự không hòa tan của protein.

Các loại ion khác nhau đáng kể về tác động của chúng đến protein. Một số loại ion và tác động của nó đến protein đã được phát hiện là có thể được sử dụng để bào chế dược phẩm theo sáng chế. Một ví dụ về loại ion này là dãy Hofmeister, mà xếp loại các chất tan dạng ion và không ion phân cực theo tác động của chúng đến độ ổn định cấu trúc của protein trong dung dịch. Các chất tan làm ổn định được dùng để chỉ là "các chất tạo ion làm ổn định (kosmotropic)". Các chất tan làm mất ổn định được dùng để chỉ là “chất tạo ion làm mất ổn định (chaotropic)”. Các chất tạo ion làm ổn định thường được sử dụng ở nồng độ cao (ví dụ, >1 mol amoni sulfat) để kết tủa protein trong dung dịch ("hiện tượng kết tủa kiểu tạo muối"). Các chất tan tạo ion làm mất ổn định thường được sử dụng để làm biến tính và/hoặc hòa tan protein ("hiện tượng hòa tan kiểu tạo muối"). Hiệu quả tương đối của các ion đối với "hiện tượng hòa tan kiểu tạo muối" và "hiện tượng kết tủa kiểu tạo muối" xác định vị trí của chúng trong dãy Hofmeister.

Các axit amin tự do có thể được sử dụng trong các chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 theo các phương án khác nhau của sáng chế làm chất độn, chất làm ổn định, và chất chống oxy hóa, cũng như là các cách sử dụng chuẩn khác. Lysin, prolin, serin, và alanin có thể được sử dụng để làm ổn định protein trong chế phẩm. Glyxin hữu dụng trong quá trình đông khô để đảm bảo được các đặc tính và cấu

trúc bánh chính xác. Arginin có thể hữu dụng để ức chế sự kết tụ protein, ở cả chế phẩm dạng lỏng và dạng được đông khô. Methionin là hữu dụng làm chất chống oxy hóa.

Rượu polyhydric bao gồm đường, ví dụ, manitol, sucroza, và sorbitol và rượu polyhydric như, ví dụ, glyxerol và propylen glycol, và, nhằm mục đích mô tả ở đây, polyetylen glycol (PEG) và các chất có liên quan. Rượu polyhydric là một chất tạo ion làm ổn định. Các rượu này là chất làm ổn định hữu dụng trong cả chế phẩm lỏng và chế phẩm đông khô để bảo vệ protein khỏi các quá trình thoái biến hóa học và vật lý. Rượu polyhydric cũng hữu dụng để điều chỉnh tính đẳng trương của chế phẩm.

Trong số các rượu polyhydric hữu dụng để chọn theo các phương án của sáng chế là manitol, thường được dùng để đảm bảo độ ổn định cấu trúc của bánh trong các chế phẩm đông khô. Hợp chất này đảm bảo độ ổn định cấu trúc đối với bánh. Hợp chất này thường được sử dụng với chất bảo vệ đông lạnh (cryoprotectant), ví dụ, sucroza. Sorbitol và sucroza là hai chất trong số các chất được ưu tiên để điều chỉnh tính đẳng trương và là các chất làm ổn định để bảo vệ chống lại các tác động của quá trình cấp đông-giã đông trong quá trình vận chuyển hoặc trong quy trình bào chế số lượng lớn trong quá trình sản xuất. Các đường khử (chứa các nhóm aldehyt hoặc keton tự do), như glucoza và lactoza, có thể đường hóa các gốc lysin và arginin trên bề mặt. Do đó, chúng thường không nằm trong số các rượu polyhydric được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế. Ngoài ra, các đường mà tạo các loại phản ứng như vậy, như sucroza, sẽ được thủy phân thành fructoza và glucoza trong các điều kiện axit, và do đó gây ra phản ứng đường hóa, cũng không nằm trong số các rượu polyhydric được ưu tiên theo sáng chế về điểm này. PEG là hữu dụng để làm ổn định protein và làm chất bảo vệ đông lạnh và có thể được sử dụng trong sáng chế về điểm này.

Theo các phương án khác, chế phẩm protein đột biến IL-2 và/hoặc kháng thể kháng IL-2 còn chứa chất hoạt động bề mặt. Các phân tử protein có thể dễ hấp thu trên bề mặt và dễ bị biến tính và kết tụ sau đó ở mặt phân cách khí-lỏng, rắn-lỏng, và lỏng-lỏng. Các tác tác động này thường tỷ lệ nghịch với nồng độ protein. Các tương tác có hại này thường tỷ lệ nghịch với nồng độ protein và thường tăng lên do rung lắc tự nhiên, như rung lắc được tạo ra trong quá trình vận chuyển và xử lý sản phẩm.

Chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm thiểu, hoặc làm giảm sự hấp thu bề mặt. Chất hoạt động bề mặt hữu dụng theo sáng chế về điểm

này bao gồm polysorbat 20, polysorbat 80, các este axit béo khác của sorbitan polyetoxylat, và poloxame 188.

Chất hoạt động bề mặt cũng thường được sử dụng để kiểm soát độ ổn định cấu trúc của protein. Việc sử dụng chất hoạt động bề mặt theo điểm này là đặc hiệu protein vì một chất hoạt động bề mặt nhất định thường sẽ làm ổn định một vài protein và làm mất ổn định các protein khác.

Polysorbat là dễ bị thoái biến do oxy hóa và thường, nếu được sử dụng, chứa một lượng peroxit đủ để gây ra sự oxy hóa các mạch bên của gốc protein, đặc biệt là methionin. Do đó, polysorbat cần được sử dụng cẩn thận, và nếu được dùng, nên sử dụng ở nồng độ có hiệu quả thấp nhất. Về điểm này, polysorbat cho thấy quy tắc chung là tá dược nên được sử dụng ở nồng độ có hiệu quả thấp nhất.

Theo các phương án khác, chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 còn chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa. Đến chừng mực nào đó, quá trình oxy hóa protein gây hại có thể được ngăn ngừa trong dược phẩm bằng cách duy trì một lượng thích hợp oxy trong môi trường xunh quanh và nhiệt độ và bằng cách tránh tiếp xúc với ánh sáng. Tá dược là chất chống oxy hóa cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa sự thoái biến protein do oxy hóa. Trong số các chất chống oxy hóa hữu dụng theo điểm này là các chất khử, chất làm sạch gốc tự do/oxy, và chất tạo chelat. Tốt hơn là, chất chống oxy hóa để dùng trong các chế phẩm protein trị liệu theo sáng chế hòa tan trong nước và duy trì hoạt tính của chúng trong suốt thời hạn sử dụng của sản phẩm. EDTA là chất chống oxy hóa được ưu tiên theo sáng chế về điểm này.

Chất chống oxy hóa có thể phá hủy protein. Ví dụ, các chất khử, như cụ thể là glutathion, có thể phá vỡ liên kết disulfua nội phân tử. Do đó, chất chống oxy hóa để dùng trong sáng chế được chọn, trong số nhiều chất khác, để loại hoặc làm giảm một cách thích hợp khả năng phá hủy các protein của chúng trong chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa ion kim loại mà là các đồng yếu tố protein và cần để tạo ra phức hợp kết hợp protein, như kẽm cần để tạo ra các hỗn dịch insulin nhất định. Các ion kim loại cũng có thể ức chế một vài quy trình mà làm thoái biến protein. Tuy nhiên, các ion kim loại cũng xúc tác cho các quá trình vật lý và hóa học mà làm thoái biến protein.

Ion magie (10-120mM) có thể được sử dụng để ức chế quá trình đồng phân hóa axit aspartic thành axit isoaspartic. Các ion Ca^{+2} (có nồng độ lên đến 100mM) có thể làm tăng độ ổn định của deoxyribonucleaza của người. Tuy nhiên, Mg^{+2}, Mn^{+2}, và Zn^{+2}, có thể làm mất ổn định rhDNaza. Tương tự, các ion Ca^{+2} và Sr^{+2} có thể làm ổn định yếu tố VIII, yếu tố này có thể bị làm mất ổn định bởi các ion Mg^{+2}, Mn^{+2} và Zn^{+2}, Cu^{+2} và Fe^{+2}, và có thể tăng kết tụ bởi ion Al^{+3}.

Các phương án của chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất bảo quản này là cần thiết khi phát triển các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa đa liều mà bao gồm nhiều hơn một lần chiết từ cùng một đồ chứa. Chức năng chủ yếu của chất bảo quản này là để ức chế sự phát triển vi khuẩn và đảm bảo độ vô trùng của sản phẩm trong thời hạn sử dụng hoặc thời gian sử dụng sản phẩm dược phẩm. Chất bảo quản thường được sử dụng bao gồm rượu benzylic, phenol và m-cresol. Mặc dù chất bảo quản có lịch sử sử dụng lâu đời với các thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa có phân tử nhỏ, nhưng việc phát triển các chế phẩm protein chứa chất bảo quản có thể vẫn là thách thức. Hầu hết chất bảo quản đều có tác dụng làm mất ổn định (gây kết tụ) đến protein, và điều này đã trở thành vấn đề lớn làm hạn chế việc sử dụng chúng trong các chế phẩm protein đa liều. Cho đến nay, hầu hết các dược phẩm protein đã được bào chế để chỉ sử dụng một lần. Tuy nhiên, nếu các chế phẩm đa liều là khả thi, thì các chế phẩm này có thêm ưu điểm là tạo sự tiện lợi cho bệnh nhân, và làm tăng tính thương mại. Một ví dụ rõ ràng là hocmon tăng trưởng của người (human growth hormone-hGH) nếu được phát triển ở dạng các chế phẩm có chứa chất bảo quản sẽ tạo ra tính thương mại cho các dạng trình bày bút tiêm sử dụng nhiều lần, tiện lợi hơn. Ít nhất là bốn thiết bị dạng bút này chứa các chế phẩm hGH có chất bảo quản là hiện sẵn có trên thị trường. Norditropin (dạng lỏng, Novo Nordisk), Nutropin AQ (dạng lỏng, Genentech) & Genotropin (hộp hai ngăn được làm đông khô, Pharmacia & Upjohn) chứa phenol trong khi đó Somatrope (Eli Lilly) được bào chế với m-cresol.

Theo một phương án, protein đột biến IL-2 hoặc thể dung hợp với Fc của protein đột biến IL-2, như, ví dụ, Fc.IL-2(H16T), Fc.IL-2(H16K), Fc.IL-2(H16R), Fc.IL-2(L19N), Fc.IL-2(L19D), Fc.IL-2(D20E), Fc.IL-2(D20G), Fc.IL-2(D20T), Fc.IL-2(N88D), Fc.IL-2(N88R), Fc.IL-2(N88S), Fc.IL-2(V91D), Fc.IL-2(V91G), Fc.IL-

2(V91K), hoặc Fc.IL-2(V91S), được bào chế đến nồng độ 10mg/mL trong axit L-Glutamic 10mM, L-Prolin 3,0% (trọng lượng/thể tích), ở độ pH 5,2. Theo một phương án khác, protein đột biến IL-2 hoặc thể dung hợp với Fc của protein đột biến IL-2, như, ví dụ, Fc.IL-2(H16T), Fc.IL-2(H16K), Fc.IL-2(H16R), Fc.IL-2(L19N), Fc.IL-2(L19D), Fc.IL-2(D20E), Fc.IL-2(D20G), Fc.IL-2(D20T), Fc.IL-2(N88D), Fc.IL-2(N88R), Fc.IL-2(N88S), Fc.IL-2(V91D), Fc.IL-2(V91G), Fc.IL-2(V91K), hoặc Fc.IL-2(V91S), được bào chế trong KPi 10mM, L-arginin 161mM, ở độ pH 7,6.

Một vài khía cạnh cần được xem xét khi bào chế và phát triển các dạng liều có chất bảo quản. Nồng độ chất bảo quản hữu hiệu trong sản phẩm dược phẩm phải được làm tối ưu. Điều này cần thử nghiệm một chất bảo quản nhất định trong dạng liều với khoảng nồng độ tạo ra tính hiệu quả kháng khuẩn mà không tác động đến độ ổn định của protein.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các protein đột biến IL-2, các kháng thể kháng IL-2, hoặc thể dung hợp với Fc của các protein đột biến IL-2, trong các chế phẩm đông khô. Các sản phẩm đông khô có thể được làm đông khô mà không cần dùng chất bảo quản và được hoàn nguyên bằng chất pha loãng chứa chất bảo quản ở thời điểm sử dụng. Việc hoàn nguyên này giúp rút ngắn thời gian mà chất bảo quản tiếp xúc với protein, nhờ vậy làm giảm đáng kể các nguy cơ có liên quan đến độ ổn định. Với các chế phẩm lỏng, hiệu quả bảo quản và độ ổn định nên được duy trì trong suốt toàn bộ thời hạn sử dụng sản phẩm (khoảng 18 đến 24 tháng). Một điểm quan trọng cần chú ý là hiệu quả bảo quản nên được thể hiện ở chế phẩm cuối chứa dược chất hoạt tính và toàn bộ các thành phần tá dược.

Chế phẩm protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 thường được bào chế cho đường dùng và phương pháp dùng cụ thể, cho liều dùng và tần suất sử dụng cụ thể, cho phương pháp điều trị bệnh cụ thể, với khoảng độ sinh khả dụng và sự tồn lưu, trong số các yếu tố khác. Do đó, các chế phẩm được bào chế theo sáng chế để phân phối bằng đường dùng thích hợp, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các đường dùng qua đường miệng, dùng ở tai, dùng ở mắt, dùng qua đường trực tràng, và dùng qua đường âm đạo, và dùng ngoài đường tiêu hóa, kể cả tiêm tĩnh mạch và tiêm động mạch, tiêm bắp, và tiêm dưới da.

Một khi dược phẩm được bào chế, nó có thể được đựng trong lọ vô trùng ở dạng

dung dịch, hỗn dịch, gel, nhũ tương, chất rắn, tinh thể, hoặc ở dạng bột được loại nước hoặc được đông khô. Các chế phẩm này có thể được cung cấp ở dạng sẵn để dùng hoặc ở dạng (ví dụ, được làm đông khô) mà được hoàn nguyên trước khi dùng. Sáng chế cũng đề cập đến kit để tạo ra đơn vị sử dụng liều đơn. Mỗi kit theo sáng chế có thể gồm cả đồ chứa thứ nhất chứa protein đã sấy khô và đồ chứa thứ hai chứa chế phẩm chứa nước. Theo các phương án nhất định của sáng chế, kit gồm bơm tiêm đã nạp trước có một hoặc nhiều khoang (ví dụ, bơm tiêm chất lỏng và bơm tiêm chất đông khô) được đề xuất.

Lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm chứa protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 được sử dụng tùy thuộc vào, ví dụ, mục đích và trường hợp điều trị. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng lượng liều thích hợp để điều trị sẽ khác nhau tùy thuộc, một phần, vào phân tử được phân phối, chỉ định mà protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 được sử dụng, đường dùng, và kích thước (thể trọng, bề mặt cơ thể hoặc kích thước cơ quan) và/hoặc tình trạng bệnh (độ tuổi và tình trạng sức khỏe chung) của bệnh nhân. Theo các phương án nhất định, thầy thuốc lâm sàng có thể chuẩn độ liều và thay đổi đường dùng để thu được hiệu quả điều trị tối ưu. Liều điển hình có thể nằm trong khoảng từ 0,1µg/kg lên đến 1mg/kg hoặc lớn hơn, tùy thuộc vào các yếu tố nêu trên đây. Theo các phương án cụ thể, liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,5µg/kg lên đến 100µg/kg, tùy ý nằm trong khoảng từ 2,5µg/kg lên đến 50µg/kg.

Tốt hơn là, lượng hữu hiệu để điều trị của protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 làm giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng bệnh, làm tăng tần suất hoặc thời gian không biểu hiện triệu chứng bệnh, hoặc ngăn ngừa tình trạng suy yếu hoặc tình trạng ốm yếu do đau bệnh gây ra.

Dược phẩm có thể được sử dụng bằng cách sử dụng thiết bị y tế. Ví dụ về các thiết bị y tế dùng để sử dụng dược phẩm được mô tả trong các patent Mỹ số 4,475,196; 4,439,196; 4,447,224; 4,447, 233; 4,486,194; 4,487,603; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 5,064,413; 5,312,335; 5,312,335; 5,383,851; và 5,399,163, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất chứa

Phương pháp điều trị các rối loạn viêm hoặc tự miễn

Theo các phương án nhất định, protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 theo sáng chế được dùng để điều trị rối loạn viêm hoặc tự miễn. Theo các phương án được ưu tiên, protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 được sử dụng.

Các rối loạn mà đặc biệt có thể điều trị bằng protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn cận ung thư, bệnh viêm sụn, bệnh viêm khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp ở thanh thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên thể ít khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên thể đa khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên khởi phát toàn thân, bệnh viêm khớp thể viêm nhiều điểm bán tận ở thanh thiếu niên, bệnh lý đường ruột có viêm khớp ở thanh thiếu niên, bệnh viêm khớp phản ứng ở thanh thiếu niên, hội chứng Reiter ở thanh thiếu niên, hội chứng SEA (hội chứng của huyết thanh âm tính, rối loạn dính cơ gân vào xương, bệnh khớp), bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm khớp vảy nến ở thanh thiếu niên, bệnh xơ cứng bì ở thanh thiếu niên, bệnh luput ban đỏ hệ thống ở thanh thiếu niên, bệnh viêm mạch ở thanh thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp thể ít khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp thể đa khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp khởi phát toàn thân, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp có liên quan đến viêm ruột, bệnh viêm khớp phản ứng, hội chứng Reiter, hội chứng SEA (hội chứng của huyết thanh âm tính, rối loạn dính cơ gân vào xương, bệnh khớp), bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm mạch, bệnh viêm cơ, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm động mạch, bệnh đau nhiều cơ do thấp, bệnh sarcoit, bệnh xơ cứng, bệnh xơ cứng ống mật nguyên phát, chứng viêm xơ chai đường mật, hội chứng Sjogren, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến thể mảng, bệnh vảy nến giọt, bệnh vảy nến ngược, bệnh vảy nến thể mủ, bệnh vảy nến đỏ da tróc vảy, chứng viêm da, chứng viêm da cơ địa, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh luput, bệnh Still, bệnh luput ban đỏ toàn thân (Systemic lupus Erythematosus-SLE), bệnh nhược cơ, bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease-IBD), bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh không dung nạp gluten, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh hen, COPD, bệnh viêm mũi xoang, bệnh viêm mũi xoang có polip, bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin, bệnh viêm phế quản tăng bạch cầu eosin,

bệnh Guillain-Barre, bệnh tiểu đường typ I, bệnh viêm tuyến giáp (ví dụ, bệnh Graves), bệnh Addison, hiện tượng Raynaud, bệnh viêm gan tự miễn, GVHD, hiện tượng thải ghép, hiện tượng tổn thương thận, bệnh viêm mạch do viêm gan C, hiện tượng sảy thai tự phát khi mang thai, và bệnh tương tự.

Theo các phương án được ưu tiên, rối loạn viêm hoặc tự miễn là bệnh luput, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm mạch do viêm gan C, bệnh tiểu đường typ I, bệnh đa xơ cứng, hiện tượng sảy thai tự phát khi mang thai, bệnh dị ứng, và bệnh viêm ruột.

Theo một phương án khác, bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ phát triển rối loạn viêm hoặc tự miễn được điều trị bằng protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 (ví dụ, protein đột biến IL-2 được mô tả ở đây, như thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 như được mô tả ở đây, hoặc protein đột biến IL-2 khác đã biết trong lĩnh vực này hoặc IL-2 kiểu dại, tùy ý là một phần của phân tử dung hợp Fc thuộc loại được mô tả ở đây) và đáp ứng của bệnh nhân với phương pháp điều trị này được kiểm soát. Đáp ứng của bệnh nhân mà được kiểm soát có thể là đáp ứng đánh giá được hoặc phát hiện được của bệnh nhân với phương pháp điều trị, hoặc tổ hợp bất kỳ của các đáp ứng như vậy. Ví dụ, đáp ứng có thể là sự thay đổi về tình trạng sinh lý của bệnh nhân, như thay đổi thân nhiệt hoặc sốt, thèm muốn, đổ mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, mệt mỏi, đói, khát, nhanh nhạy tinh thần, hoặc đáp ứng tương tự. Theo cách khác, đáp ứng có thể là sự thay đổi về lượng của một loại tế bào hoặc sản phẩm gen (ví dụ, protein, peptit, hoặc axit nucleic), ví dụ, trong mẫu máu ngoại vi lấy từ bệnh nhân. Theo một phương án, phác đồ điều trị của bệnh nhân được thay đổi nếu bệnh nhân có đáp ứng phát hiện được hoặc đánh giá được với phương pháp điều trị, hoặc nếu đáp ứng này vượt qua ngưỡng cụ thể. Sự thay đổi này có thể là giảm hoặc tăng tần suất dùng liều, hoặc giảm hoặc tăng lượng protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 được sử dụng cho mỗi liều hoặc "tạm dừng" dùng liều (tức là, tạm dừng điều trị, trong một khoảng thời gian cụ thể, hoặc cho đến khi thầy thuốc xác định rằng nên tiếp tục điều trị, hoặc cho đến khi đáp ứng được kiểm soát của bệnh nhân chỉ ra rằng việc điều trị nên hoặc có thể bắt đầu lại), hoặc ngừng điều trị. Theo một phương án, đáp ứng này là sự thay đổi nhiệt độ của bệnh nhân hoặc sự thay đổi về lượng CRP. Ví dụ, đáp ứng này có thể là thân nhiệt của bệnh nhân tăng, hoặc lượng CRP tăng trong mẫu máu ngoại vi, hoặc cả hai. Theo một phương án

cụ thể, việc điều trị cho bệnh nhân được giảm, tạm dừng hoặc dừng nếu thân nhiệt của bệnh nhân tăng trong thời gian điều trị ít nhất là 0,1°, 0,2°, 0,3°, 0,4°, 0,5°, 0,7°, 1°, 1,5°, 2°, hoặc 2,5°C. Theo một phương án cụ thể khác, việc điều trị cho bệnh nhân được giảm, tạm dừng hoặc dừng nếu nồng độ CRP trong mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân tăng trong thời gian điều trị ít nhất là 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,7, 1, 1,5, hoặc 2mg/mL. Các phản ứng khác ở bệnh nhân có thể được kiểm soát và được dùng để quyết định xem liệu có cần thay đổi, giảm, tạm dừng, hoặc dừng điều trị hay không bao gồm hội chứng rò rỉ mao mạch tiến triển hoặc trở nặng hơn (giảm huyết áp và không ổn định tim mạch), chức năng bạch cầu trung tính suy giảm (ví dụ, dẫn đến hoặc phát hiện thấy tình trạng viêm tiến triển hoặc trở nặng hơn), giảm lượng tiểu cầu, bệnh mạch máu huyết khối, các phản ứng tại vị trí tiêm, bệnh viêm mạch (như bệnh viêm mạch do virut viêm gan C), hoặc bệnh hoặc triệu chứng viêm. Các phản ứng khác ở bệnh nhân mà có thể được kiểm soát và được dùng để quyết định có cần thay đổi, giảm, tăng, tạm dừng hoặc dừng điều trị hay không bao gồm lượng tế bào NK, các tế bào Treg, tế bào T FOXP3$^-$ CD4, tế bào T FOXP3$^+$ CD4, tế bào T FOXP3- CD8, hoặc bạch cầu ưa eosin tăng. Lượng các loại tế bào này tăng có thể được phát hiện, ví dụ, ở dạng số lượng các tế bào này tăng trong mỗi đơn vị máu ngoại vi (ví dụ, được thể hiện là lượng tế bào trong mỗi mililit máu tăng) hoặc ở dạng tỷ lệ của loại tế bào này so với loại tế bào khác trong mẫu máu tăng. Phản ứng khác ở bệnh nhân mà có thể được kiểm soát là lượng protein đột biến IL-2 hoặc kháng thể kháng IL-2 liên kết với bề mặt tế bào trên các tế bào CD25$^+$ tăng trong mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân.

Phương pháp nhân rộng các tế bào Treg

Protein đột biến IL-2, kháng thể kháng IL-2, hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 có thể được sử dụng để nhân rộng các tế bào Treg ở đối tượng hoặc trong mẫu. Sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tỷ lệ của Treg so với tế bào T không điều hòa. Phương pháp này bao gồm bước cho quần thể tế bào T tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của protein đột biến IL-2 của người, kháng thể kháng IL-2 hoặc thể dung hợp Fc với protein đột biến IL-2. Tỷ lệ này có thể được đo bằng cách xác định tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với tế bào CD3+FOXP3- trong quần thể tế bào T. Tần suất Treg điển hình trong máu người là 5-10% so với tổng lượng tế bào T CD4+CD3+, tuy nhiên, trong các bệnh được nêu trên thì tỷ lệ này có thể thấp hơn hoặc cao hơn.

Theo các phương án được ưu tiên, tỷ lệ của Treg tăng ít nhất là 10%, ít nhất là 20%, ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 100%, ít nhất là 200%, ít nhất là 300%, ít nhất là 400%, ít nhất là 500%, ít nhất là 600%, ít nhất là 700%, ít nhất là 800%, ít nhất là 900%, hoặc ít nhất là 1000%. Số lần tăng tối đa của Treg có thể khác nhau tùy từng bệnh cụ thể; tuy nhiên, tần suất Treg tối đa mà có thể thu được nhờ điều trị bằng protein đột biến IL-2 là 50% hoặc 60% so với tổng lượng tế bào T CD4+CD3+. Theo các phương án nhất định, protein đột biến IL-2, kháng thể kháng IL-2, hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 được sử dụng cho đối tượng và tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào T không điều hòa trong máu ngoại vi của đối tượng tăng.

Vì protein đột biến IL-2, kháng thể kháng IL-2, và protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 ưu tiên nhân rộng Treg so với các loại tế bào khác, nên chúng cũng hữu dụng để làm tăng tỷ lệ của tế bào T điều hòa (Treg) so với tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK) trong máu ngoại vi của đối tượng. Tỷ lệ này có thể được đo bằng cách xác định tỷ lệ của tế bào CD3+FoxP3+ so với các tế bào lympho CD16+ và/hoặc CD56+ mà là CD19- và CD3-.

Cũng được mô tả là protein đột biến IL-2, kháng thể kháng IL-2, hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 có thể có tác dụng điều trị đến bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân mà không nhân rộng đáng kể tỷ lệ của Treg so với tế bào T không điều hòa hoặc tế bào NK trong máu ngoại vi của bệnh nhân. Tác dụng điều trị có thể là do hoạt tính cục bộ của protein đột biến IL-2, kháng thể kháng IL-2, hoặc protein dung hợp Fc với protein đột biến IL-2 tại vị trí viêm hoặc tự miễn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau cả thực tế và dự đoán, được đề xuất nhằm mục đích minh họa các phương án hoặc dấu hiệu cụ thể của sáng chế và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1 – Làm giảm số đột biến mà tạo ra ái lực cao đối với CD25

Các protein đột biến IL-2 với ái lực cao đối với CD25 và cường độ truyền tín hiệu giảm qua IL-2Rβγ ưu tiên thúc đẩy chức năng và sự phát triển Treg. Để làm giảm tính sinh miễn dịch tiềm ẩn, lượng đột biến tối thiểu cần để tạo ra ái lực cao đối với

CD25 được tìm kiếm. Cấu trúc tinh thể của IL-2 trong phức hợp với ba thụ thể của nó (mã PDB – 2B5I) đã cho thấy V69A và Q74P nằm ở cấu trúc xoắn tương tác với CD25. Điều này có thể giải thích cho lý do tại sao V69A và Q74P thường được phân lập trong hai thử nghiệm sàng lọc đột biến IL-2 không phụ thuộc có ái lực liên kết cao đối với CD25 (Rao et al. 2005; Thanos et al. 2006). Ví dụ này tìm kiếm đột biến trong số các đột biến khác trên protein đột biến IL-2 "2-4" được xác định trong thử nghiệm sàng lọc của Rao và các đồng tác giả là quan trọng nhất để làm tăng ái lực cao hơn mức được quan sát thấy ở một mình V69A và Q74P. Các protein dưới đây được sàng lọc khả năng liên kết với CD25 trên bề mặt của tế bào T đã hoạt hóa bằng cách đo tế bào theo dòng chảy. Ngoài ra, tất cả các cấu trúc đều bao gồm đuôi FLAG và poly-His ở đầu C để tinh chế và phát hiện. Các đột biến cụ thể được để trong ngoặc đơn.

HaMut1D (V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:8)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut2D (N30S,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:9)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINSYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut3D (K35R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:10)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut4D (T37A,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:11)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLARMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut5D (K48E,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:12)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut6D (E68D,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:13)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEDALNLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut7D (N71R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:14)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut8D (K35R,K48E,E68D,N88D,C125A) (SEQ ID NO:15)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEDVLNLAQSK
NFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut7D liên kết với CD25 với ái lực gần bằng phân tử phân lập gốc "2-4" (~200 pM), chứng tỏ là đột biến N71R có khả năng làm tăng đáng kể ái lực cao hơn mức được quan sát thấy ở một mình V69A, Q74P (HaMut1D, ~2 nM). Các cấu trúc

khác có ái lực tương đương hoặc cao hơn một chút so với HaMut1D, ngoại trừ HaMut8D có ái lực chỉ cao hơn một chút so với IL-2 WT.

Ví dụ 2 -- Các protein đột biến IL-2 được dung hợp với các vùng IgG1-Fc để cải thiện thời gian bán thải

Để làm giảm tần suất sử dụng liều cần để làm giàu Treg bằng protein đột biến IL-2, các thể dung hợp khác nhau giữa IL-2 và các vùng Fc IgG1 được đánh giá. Các vùng Fc chứa các đột biến điểm để loại bỏ chức năng hiệu ứng được gây ra bởi IgG1, như phân giải tế bào đích. Các đột biến chức năng hiệu ứng của Fc được sử dụng là A327Q, Ala Ala (L234A+L235A) hoặc N297G. Vì các protein đột biến IL-2 chọn lọc Treg làm giảm phần nào hiệu lực của IL-2, nên quan trọng là phải dung hợp IL-2 với Fc theo cách sao cho không tác động đáng kể đến việc truyền tín hiệu của IL-2R. Do đó, các protein đột biến IL-2 được thử nghiệm về khả năng hoạt hóa IL-2R có hoặc không được dung hợp với Fc.

Để xác định liệu quá trình dime hóa IL-2 bằng cách dung hợp với Fc có làm tăng cường độ truyền tín hiệu của IL-2R do ái lực tổng đối với IL-2R tăng hay không, một protein đột biến IL-2 (haD5) yếu hơn (US20110274650) được dung hợp với đầu amino của Fc, được cách nhau bởi trình tự liên kết GGGGS (SEQ ID NO: 5). Protein đột biến này có 3 đột biến tác động đến quá trình truyền tín hiệu của IL-2R (E15Q, H16N, N88D), 8 đột biến để tạo ra ái lực cao đối với CD25 (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P) (Rao et al. 2005), và C125S để ngăn ngừa hiện tượng bắt cặp nhầm với xystein và sự kết tụ. Việc dung hợp với Fc theo cách này hoàn toàn phá hủy hoạt tính sinh học của haD5, đồng thời liên kết ái lực cao của nó với CD25 trên bề mặt tế bào được tăng cường, có thể do ái lực tổng tăng lên nhờ quá trình dime hóa.

Các protein đột biến IL-2 cũng được dung hợp với đầu N hoặc C của heterodime Fc, sao cho chỉ một chuỗi của dime Fc liên kết với vùng IL-2. Sự bắt cặp kiểu heterodime giữa hai chuỗi Fc không đối xứng được thúc đẩy bằng tương tác tĩnh điện giữa các lysin được đưa vào trên một chuỗi Fc và axit aspartic được đưa vào trên chuỗi Fc còn lại. Protein đột biến IL-2 haD6 được dung hợp với đầu N của một chuỗi Fc hoặc chuỗi còn lại, trong trường hợp một cấu hình được ưu tiên, thu được hai cấu trúc protein được gọi là haD6.FcDD và haD6.FcKK. Protein đột biến haMut7D cũng có thể được dung hợp với đầu C của heterodime Fc bằng một hoặc hai trình tự liên kết GGGGS

(SEQ ID NO: 5) (FcKK(G4S)haMut7D, FcKK(G4S)2haMut7D). Việc dung hợp protein đột biến IL-2 haD6 với đầu N của heterodime Fc làm mất một phần hoạt tính so với haD6 tự do ở cả thử nghiệm tăng sinh tế bào T và pSTAT5. Trái lại, việc dung hợp haMut7D với đầu C của heterodime Fc bằng một hoặc hai trình tự liên kết GGGGS (SEQ ID NO: 5) không làm thay đổi hiệu lực của haMut7D.

Việc dung hợp protein đột biến IL-2 với đầu C của homodime Fc cũng được nghiên cứu. Toàn bộ PBMC được hoạt hóa trong bình nuôi cấy mô T75 ở nồng độ 300 triệu tế bào mỗi 100ml với 100ng/ml kháng CD3 (OKT3). Vào ngày nuôi cấy thứ 3, các tế bào được rửa ba lần và được để yên trong môi trường nuôi cấy mới trong 3 ngày. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng các biến thể IL-2 ở nồng độ bằng 10 lần độ chuẩn liều nằm trong khoảng từ 1pM đến 10nM ở thể tích cuối bằng 50µl. Mức phosphoryl hóa STAT5 được đo bằng cách sử dụng kit đệm phosflow BD. Nói tóm lại, 1ml dung dịch đệm phosflow cố định/dung giải BD được bổ sung để dừng kích thích. Các tế bào được cố định trong 20 phút ở nhiệt độ 37°C và được làm cho có thể thấm qua với 1x dung dịch đệm thấm qua phosflow BD trên đá trước khi được nhuộm CD4, CD25, FOXP3 và pSTAT5.

Như có thể thấy ở FIG.1, hoạt tính sinh học của protein đột biến haMut1D và haMut7D không bị thay đổi khi dung hợp với đầu C của homodime Fc. Do đó, việc dung hợp giữa đầu N của IL-2 và đầu C của Fc không làm ảnh hưởng đến hoạt tính chủ vận của các protein đột biến IL-2, ngay cả trong trường hợp homodime Fc.IL-2. Trong các cấu trúc này, đột biến C125A được dùng để thay thế cho C125S để cải thiện quá trình sản xuất.

Ví dụ 3 – Điều chỉnh hiệu lực của protein đột biến IL-2 để đạt được sự phát triển Treg ưu tiên

Nhóm đầu tiên gồm các protein đột biến IL-2 chứa một mình N88D hoặc có 1 hoặc 2 đột biến khác làm ảnh hưởng đến quá trình truyền tín hiệu của IL-2R. Nhóm thứ hai gồm các protein đột biến được thiết kế, đều có các đột biến một điểm, nhằm xác định các protein đột biến có tính chủ vận với hiệu lực cao hơn một chút hoặc tính chủ vận với hiệu lực tương đương so với loạt protein đột biến có N88D. Một nhóm gồm có 24 gốc đột biến tác động đến quá trình truyền tín hiệu được xác định dựa trên các axit amin tương tác với IL-2Rβ dự đoán (cấu trúc tinh thể, mã PDB – 2B5I). Các gốc thay

thế cụ thể được chọn dựa vào mức giảm năng lượng tự do liên kết dự đoán giữa protein đột biến và IL-2Rβ. Năng lượng tự do liên kết được tính toán bằng cách sử dụng thuật toán dùng máy tính EGAD (Handel's Laboratory, University of California at San Diego, USA). Năng lượng tự do liên kết của thể đột biến được xác định là $\Delta\Delta G_{\text{đột biến}} = \mu (\Delta G_{\text{đột biến}} - \Delta G_{\text{kiểu dại}})$. Trong đó, μ (=0,1, nói chung) là hệ số tỷ lệ được dùng để chuẩn hóa các thay đổi về ái lực liên kết được dự đoán để có hệ số góc bằng 1 khi so với năng lượng thử nghiệm (Pokala và Handel 2005). Năng lượng tự do của quá trình phân ly (ΔG) được xác định là sự chênh lệch năng lượng giữa trạng thái tạo phức ($\Delta G_{\text{liên kết}}$) và trạng thái tự do ($\Delta G_{\text{tự do}}$). Năng lượng phân ly ΔGđột biến được tính toán cho mỗi gốc thay thế.

Một nhóm gồm các protein đột biến IL-2 có các gốc thay thế sau (H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R, hoặc E95I) được biểu hiện dưới dạng các thể dung hợp ở đầu C với heterodime Fc. Các cấu trúc này cũng bao gồm các đột biến haMut7 để có ái lực liên kết cao với CD25 (V69A, N71R, Q74P) và C125A để gấp có hiệu quả.

Nhóm protein đột biến được sàng lọc hiệu lực trong thử nghiệm phosphoryl hóa tế bào T STAT5 nêu trong ví dụ 2, và H16E, D84K, V91N, V91K, và V91R được nhận thấy là có hoạt tính kém hơn so với IL-2 kiểu dại và cao hơn so với N88D (FIG.2).

H16E, D84K, V91N, V91K, và V91R có hoạt tính kém hơn so với IL-2 kiểu dại và cao hơn so với N88D.

Các protein đột biến được chọn cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm phát triển tế bào T và tế bào NK.

Đối với thử nghiệm tế bào T, toàn bộ PBMC được hoạt hóa ở nồng độ 3 triệu tế bào/ml bằng 100ng OKT3. Vào ngày thứ hai, các tế bào được rửa ba lần và được để yên trong môi trường mới trong 5 ngày. Sau đó, các tế bào được đánh dấu bằng CFSE và được nuôi cấy thêm trong đĩa có 24 lỗ ở nồng độ 0,5 triệu tế bào/lỗ trong môi trường chứa IL-2 trong 7 ngày trước khi tiến hành phân tích FACS. Sự tăng sinh của tiểu quần thể tế bào T được thể hiện trong FIG.3 dưới dạng các mức pha loãng CFSE (mức phát huỳnh quang CFSE trung bình).

Đối với thử nghiệm tế bào NK, các tế bào NK CD16+ được phân loại MACS được nuôi cấy trong môi trường chứa IL-2 trong 3 ngày ở nồng độ 0,1 triệu tế bào/lỗ trong đĩa có 96 lỗ. 0,5μCi ^{3}H-thymidin được bổ sung vào mỗi lỗ trong 18 giờ cuối của quá trình ủ. Các kết quả được thể hiện trong FIG.4.

Các thể đột biến H16E, D84K, V91N, V91K, và V91R đều có khả năng kích thích sự phát triển Treg tương tự với IL-2 WT nhưng hiệu lực kém khoảng 10 lần trên tế bào T khác (FIG.3), và hiệu lực kém khoảng 100 lần trên tế bào NK (FIG.4).

Một nhóm riêng gồm các protein dung hợp Fc.IL-2 được thiết kế trong đó khoảng cách giữa heterodime Fc và protein đột biến haMut7 (V69A, N71R, Q74P, C125A) được giảm nhờ cắt cụt một loạt axit amin riêng rẽ.

Fc.haMut7 Fc...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 22)

Trunc1 Fc...TQKSLSLSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 23)

Trunc2 Fc...TQKSLSLS-STKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 24)

Trunc3 Fc...TQKSLSLS--TKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 25)

Trunc4 Fc...TQKSLSLS---KKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 26)

Trunc5 Fc...TQKSLSLS----KTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 27)

Trunc6 Fc...TQKSLSLS-----TQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 28)

Trunc7 Fc...TQKSLSLS------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 29)

Trunc8 Fc...TQKSLSL-------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 30)

Trunc1-Trunc4 có hiệu lực bằng với cấu trúc gốc có chiều dài đầy đủ Fc.haMut7 như được đo bằng cách phosphoryl hóa STAT5 và bằng sự tăng sinh tế bào T và tế bào NK như được mô tả trong các FIG.2, 3, và 4. Trunc5 và Trunc6 kích thích đáp ứng yếu hơn nhưng mạnh hơn so với các đáp ứng được kích thích bởi đột biến N88D (haD và haMut7D) và tương đương với các đáp ứng được kích thích bởi V91K. Trunc7 yếu hơn so với các protein đột biến N88D, và Trunc8 có hoạt tính rất nhỏ. Tuy nhiên, khi được thử nghiệm trên các tế bào NK, thì Trunc5 và Trunc6 là các chất chủ vận mạnh hơn so với V91K, chứng tỏ rằng tính chọn lọc Treg dễ đạt được hơn bằng các đột biến tác động đến quá trình truyền tín hiệu chứ không phải là sự cản trở không gian của vùng Fc ở gần.

Ví dụ 4 – Các đột biến để tạo ra ái lực cao với CD25 trong trường hợp homodime Fc

Các đột biến mà tạo ra ái lực liên kết cao với CD25 được cho là thích hợp vì chúng làm tăng tính hướng kích thích đối với tế bào T có ái lực cao với CD25, và vì chúng thúc đẩy sự liên kết giữa CD25::protein đột biến IL-2 trong thời gian dài và sự truyền tín hiệu kéo dài. Tuy nhiên, số lượng đột biến giảm có thể làm giảm khả năng sinh miễn dịch. Các protein đột biến N88D hoặc V91K, có hoặc không có các đột biến có ái lực cao haMut1 V69A và Q74P, được biểu hiện ở dạng các thể dung hợp với đầu C của homodime Fc và được so sánh hoạt tính sinh học. Trong các thử nghiệm kích thích pSTAT5, quá trình homodime hóa không tác động đến cường độ tín hiệu so với protein đột biến monome. Việc đảo ngược các đột biến tạo ái lực cao V69A và Q74P cũng không tác động đến quá trình truyền tín hiệu pSTAT5. Trong các thử nghiệm phát triển tế bào T, các đột biến tạo ra ái lực cao đã làm giảm hoạt tính đối với tế bào T CD4 và tế bào T CD8 thông thường nhưng không làm giảm hoạt tính đối với tế bào T điều hòa (FIG.5). Các đột biến tạo ra ái lực cao cũng không làm thay đổi các đáp ứng tăng sinh ở tế bào NK (FIG.6).

Để xác định liệu các đột biến tạo ra ái lực cao có tác động đến các đáp ứng tế bào T *in vivo* hay không, chuột được làm tương thích với người (chuột bất hoạt NOD.SCID.Il2rg được tái lập bằng tế bào gốc tạo huyết CD34+ của người) được cho dùng liều protein dung hợp Fc.protein đột biến IL-2 và được kiểm soát sự nhân rộng Treg. Chuột bất hoạt *NOD.SCID.Il2rg* (NSG) bảy tuần tuổi (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) được chiếu xạ (180 rad) và được tái lập bằng 94.000 tế bào gốc tạo huyết $CD34^+$ ở gan bào thai người. Vào thời điểm 21 tuần, chuột được chia thành 6 nhóm dựa vào mức phân bố đồng đều tỷ lệ thể khảm (được xác định bằng đo tế bào theo dòng chảy PBL) và được tiêm dưới da 1µg protein dung hợp Fc.protein đột biến được chỉ định hoặc PBS vào ngày 0 và ngày 7. Vào ngày 11, tần suất xuất hiện tiểu quần thể tế bào T trong máu được xác định bằng phương pháp đo tế bào theo dòng chảy. Ở liều thấp 1µg mỗi con, các đột biến tạo ra ái lực cao không cải thiện sự nhân rộng Treg vượt quá mức quan sát được với một mình các đột biến N88D hoặc V91K (FIG.7).

Sự nhân rộng Treg là có tính chọn lọc ở chỗ tế bào T $FOXP3^-CD4^+$ không làm tăng độ giàu so với tổng lượng bạch cầu máu ngoại vi (PBL) mà bao gồm hỗn hợp của tế bào B và T của người, và các tế bào tủy của chuột. Hơn nữa, ở các liều cao hơn, các đột biến tạo ra ái lực cao đã thúc đẩy việc làm tăng lượng tế bào T $CD25^+FOXP3^-$, do

đó làm giảm tính chọn lọc Treg. Do đó, trong phạm vi homodime Fc, các đột biến tạo ra ái lực cao không được coi là cần để thúc đẩy sự phát triển ưu tiên Treg.

Fc.WT IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(C125A) (SEQ ID NO:16)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL
ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.haMut1V91K IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, V91K, C125A) (SEQ ID NO:17)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDL
ISNINKIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.V91K (hoặc Fc.IL-2(V91K)) IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K, C125A) (SEQ ID NO:18)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL
ISNINKIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.haMut1N88D IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, N88D, C125A) (SEQ ID NO:19)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDL
ISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.N88D (hoặc Fc.IL-2(N88D)) IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88D, C125A) (SEQ ID NO:20)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL
ISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Ví dụ 5 – Sự liên kết các protein đột biến Fc.IL-2 với CD25 trên bề mặt tế bào kéo dài

Kết quả bất ngờ thu được từ các nghiên cứu trên chuột được làm tương thích với người đã cho thấy rằng, mặc dù khả năng truyền tín hiệu bị giảm, nhưng các protein đột biến đã cảm ứng độ giàu Treg mạnh hơn so với Fc.IL-2 WT. Đã quan sát thấy mức điều hòa tăng FOXP3 và độ giàu Treg lớn hơn so với mức được quan sát thấy ở Fc.WT ở liều 1µg/con chuột (Fig.7) và ở liều thấp hơn 0,5µg/con chuột (FIG.8). Hiệu lực *in vivo* tăng này có thể là do mức tiêu thụ bởi tế bào T giảm, khiến cho có nhiều protein đột biến Fc.IL-2 sẵn có hơn để truyền tín hiệu kéo dài.

Tuy nhiên, các nghiên cứu PK *in vitro* và *in vivo* đã không cho thấy sự tồn lưu của Fc.V91K hoặc Fc.N88D tăng đáng kể so với Fc.WT trong các dịch nổi nuôi cấy tế bào thu được từ các môi trường nuôi cấy tế bào T được hoạt hóa hoặc huyết thanh từ chuột đã được dùng liều. Vì các thể dung hợp Fc liên kết với hai vùng protein đột biến IL-2, nên việc tái tuần hoàn endosom tăng có thể dẫn đến sự liên kết với bề mặt tế bào được kéo dài do ái lực tổng với CD25 tăng. Quả thực, nhận thấy rằng Fc.V91K và Fc.N88D vẫn có hiệu quả hơn so với Fc.WT trên bề mặt của tế bào T đã được hoạt hóa trước đó sau khi được tiếp xúc nhanh với protein dung hợp (FIG.9A và B).

PBMC sơ cấp được kích thích trước trong hai ngày bằng 100 ng/ml OKT3. Các tế bào được thu hoạch, được rửa bốn lần và được để yên qua đêm trong môi trường. Sau đó các tế bào được gây xung bằng Fc.IL-2 400pM trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau khi gây xung, các tế bào được thu hoạch ở thời điểm T0 sau khi rửa một lần, hoặc rửa thêm ba lần trong 12ml môi trường ấm và nuôi cấy trong 4 giờ. Để phát hiện Fc.IL-2 liên kết với tế bào, các tế bào được nhuộm bằng FITC-kháng IgG của người (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) và APC-kháng CD25 (FIG.9A).

Sự tồn lưu của việc truyền tín hiệu IL-2R với Fc.V91K và Fc.N88D so với Fc.WT được quan sát bằng phát hiện miễn dịch nội bào phospho-STAT5 ở cùng thời điểm. MFI phospho-STAT5 đối với tế bào T FOXP3+CD4+ được thể hiện (FIG.9B).

Ví dụ 6 – Tối ưu hóa trình tự dung hợp

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột, các protein đột biến Fc.IL-2 đã cho thấy mức tiếp xúc khác nhau khi nồng độ trong huyết thanh của phân tử nguyên vẹn là tương đương với nồng độ của phần Fc của người duy nhất, chứng tỏ sự tuần hoàn chất dị hóa Fc của người. Để tối ưu hóa độ ổn định *in vivo* và các thông số dược động học của các protein đột biến Fc.IL-2, các cải biến trình tự dung hợp được xác định về tác động của chúng đến sự thoái biến do phân giải protein của các protein đột biến Fc.IL-2 trong hệ tuần hoàn toàn thân và trong quá trình tái tuần hoàn qua hệ lưới nội mô. Các cấu trúc dưới đây được đánh giá về sự thoái biến do phân giải protein *in vitro* và *in vivo*.

(Ala_Ala)_G4S	...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQ...	ha7N88D (SEQ ID NO: 31)
(N297G_delK)_G4S	...TQKSLSLSPG_GGGGSAPTSSSTKKTQLQ...	ha1V91K (SEQ ID NO: 32)
(N297G_KtoA)_AAPT	...TQKSLSLSPGA_____APTSSSTKKTQLQ...	ha1V91K (SEQ ID NO: 33)
(N297G_KtoA)_AAPA	...TQKSLSLSPGA_____APASSSTKKTQLQ...	ha1V91K (SEQ ID NO: 34)

Độ ổn định được đánh giá bằng các thử nghiệm miễn dịch định lượng so sánh các nồng độ theo thời gian của tổng lượng Fc của người với nồng độ của protein đột biến Fc.IL-2 nguyên vẹn. Sự phân giải protein của các protein đột biến Fc.IL-2 được kiểm tra bằng phân tích thấm tách Western sử dụng kháng thể kháng IL-2 và kháng thể kháng Fc của người, sau đó bắt giữ miễn dịch các chất dị hóa và xác định đặc điểm bằng phép đo phổ khối. Việc xác định đặc điểm bằng phép đo phổ khối chất dị hóa của (Ala_Ala)_G4S từ các mẫu *in vitro* và *in vivo* đã xác định được Lys ở đầu C của vùng Fc là vị trí phân cắt bằng cách phân giải protein. Việc loại bỏ hoặc gây đột biến lysin ở đầu C của vùng Fc ((N297G_delK)_G4S và (N297G_KtoA)_AAPT) đã kéo dài được độ ổn định *in vitro* trong huyết thanh chuột ở nhiệt độ 37°C so với các cấu trúc Fc có lysin ở đầu C ((Ala_Ala)_G4S). Độ ổn định trong huyết thanh *in vitro* kéo dài dẫn đến mức tiếp xúc lớn hơn ở chuột như được đo bằng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) của protein đột biến Fc.IL-2 trong huyết thanh. Độ ổn định kéo dài của các protein đột biến Fc.IL-2 không có lysin ở đầu C của Fc cũng được quan sát *in vitro* trong huyết thanh thu được từ khỉ cynomolgus và người. Đột biến Thr-3 của IL-2 thành Ala ((N297G_KtoA)_AAPA) đã làm giảm độ ổn định *in vitro* ở nhiệt độ 37°C (so với (N297G_KtoA)_AAPT) trong huyết thanh của chuột và ở các lần ủ riêng biệt với cathepsin D và L của người tái tổ hợp. Độ ổn định trong huyết thanh *in vitro* giảm được dịch chuyển theo nồng độ tiếp xúc giảm (AUC) ở chuột *in vivo* đối với

(N297G_KtoA)_AAPA so với (N297G_KtoA)_AAPT. Việc xác định đặc điểm của chất dị hóa của (N297G_KtoA)_AAPA thu được từ các mẫu *in vitro* và *in vivo* bằng phép đo phổ khối đã xác định được Lys 8 và Lys 9 của vùng protein đột biến IL-2 là các gốc dễ bị phân giải protein mà không được quan sát thấy ở các mẫu tương đương của (N297G_KtoA)_AAPT. Độ ổn định giảm ở nhiệt độ 37°C của (N297G_KtoA)_AAPA so với độ ổn định của (N297G_KtoA)_AAPT cũng được quan sát *in vitro* trong huyết thanh thu được từ khỉ cynomolgus và người.

Do tầm quan trọng của quá trình glycosyl hóa trong vùng này, và để cải thiện khả năng sản xuất của protein dung hợp, nên các trình tự dung hợp được làm thay đổi để thúc đẩy quá trình glycosyl hóa được liên kết N chứ không phải được liên kết O, như sau.

Trình tự gốc

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 32)

Trình tự đã làm thay đổi

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPNSSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 35)

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,S5T,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPNSTSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 36)

IgG1Fc(N297G_delK)::GGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGNGTAPASSSTKKTQLQ n(SEQ ID NO: 37)

IgG1Fc(N297G_delK)::YGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A) TQKSLSLSPGYGNGTAPASSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 38)

Ví dụ 7 – Xác định PK/PD của khỉ Cynomolgus

Các liệu pháp kích thích miễn dịch IL-2 chuẩn cần thời gian nghỉ không dùng dược phẩm (không tiếp xúc) giữa các chu kỳ sử dụng liều để tránh các tác dụng phụ không mong muốn. Ngược lại, các liệu pháp nhân rộng hoặc kích thích Treg có thể cần mức tiếp xúc kéo dài với lượng dược chất thấp kéo dài (C_{min} huyết thanh) đủ để kích thích Treg nhưng với mức tiếp xúc tối đa (C_{max} huyết thanh) thấp hơn lượng dược chất mà cần để kích hoạt miễn dịch. Ví dụ này đã chứng minh được các chiến lược dùng liều của protein đột biến có thời gian bán thải kéo dài ở khỉ cynomolgus để thu được mức phủ đích kéo dài (C_{min} huyết thanh) đồng thời duy trì được các mức tiếp xúc tối đa (C_{max}

huyết thanh) thấp hơn lượng dược chất được dự định là cần để kích hoạt miễn dịch tiền viêm.

Khỉ cynomolgus ở bốn nhóm (A-D) được cho dùng liều với Fc.V91K (IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K, C125A), trong đó ba nhóm (A-C) được cho dùng liều dưới da và một nhóm (D) được cho dùng liều qua đường trong tĩnh mạch. Đối với mỗi nhóm, bốn con khỉ cynomolgus đực chưa từng trải qua thử nghiệm sinh học được cho dùng liều theo chiến lược dùng liều nêu dưới đây. Việc dùng liều dưới da protein đột biến có thời gian bán thải kéo dài có thể cho phép sự hấp thu ở hệ bạch huyết tốt hơn dẫn đến nồng độ tiếp xúc tối đa thấp hơn (C_{max} huyết thanh) và/hoặc đáp ứng dược lý mạnh hơn (sự nhân rộng Treg). Chiến lược dùng liều đối với nhóm A bao gồm dùng ba liều 10 microgram/kilogram liên tiếp vào ngày 0, 2, và 4 đối với chu kỳ 1 và 10 microgram/kilogram vào ngày 14, thu được mức phủ đích kéo dài tương tự với việc dùng liều ban đầu cao hơn là 50 microgram/kilogram đồng thời duy trì được nồng độ tiếp xúc tối đa thấp hơn (C_{max}). Chiến lược dùng liều đối với nhóm B là 50 microgram/kilogram được dùng vào ngày 0 và 14 để so sánh với nhóm A. Chiến lược dùng liều đối với nhóm C là 50 microgram/kilogram được dùng vào ngày 0 và 28. Chiến lược này cho phép xác định liệu mức phủ thấp có cần để duy trì độ giàu Treg hay liệu thời gian nghỉ không dùng dược chất có lợi giữa các chu kỳ dùng liều hay không. Chiến lược dùng liều đối với nhóm D dùng liều qua đường tĩnh mạch là 50 microgram/kilogram được dùng vào ngày 0, cho phép so sánh nồng độ tiếp xúc tối đa (C_{max}) và sự chênh lệch độ giàu Treg với chiến lược dùng liều dưới da.

Các thông số dược động học (thử nghiệm miễn dịch định lượng đối với phân tử nguyên vẹn và tổng lượng Fc của người), kháng thể kháng dược chất, CD25 hòa tan lan tỏa, và các xytokin huyết thanh (IL-1β, TNF-α, IFN-γ, IL-10, IL-5, IL-4, và IL-13) được đo ở các thời điểm sau đối với mỗi nhóm liều được chỉ ra:

Nhóm A: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất; liều 1), 48 (chu kỳ thứ nhất liều sơ bộ; liều 2), 96 (chu kỳ thứ nhất liều sơ bộ; liều 3), 100, 104, 120, 168, 216, 264, 336 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840, và 1008 giờ.

Nhóm B: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840, và 1008 giờ.

Nhóm C: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 672 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 676, 680, 696, 744, 792, 840, 912, 1008, 1080, và 1176 giờ.

Nhóm D: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 0,25, 1, 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, và 672 giờ.

Các thông số dược lực học (xác định kiểu hình miễn dịch và đánh số các tế bào Treg máu ngoại vi, tế bào T CD8 và CD4 không điều hòa, và tế bào NK) được đo ở các thời điểm dưới đây đối với mỗi nhóm liều được chỉ ra:

Nhóm A: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất; liều 1), 96 (chu kỳ thứ nhất liều sơ bộ; liều 3), 168, 336 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 456, và 576 giờ.

Nhóm B: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 120, 240, 336 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 456, và 576 giờ.

Nhóm C: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 120, 240, 672 (chu kỳ thứ hai liều sơ bộ), 792, và 912 giờ.

Nhóm D: liều sơ bộ (chu kỳ thứ nhất), 120 và 240 giờ.

Huyết học và hóa học lâm sàng được đánh giá ở tất cả các con khỉ và các nhóm liều ở thời điểm trước khi dùng liều và ở thời điểm 24 giờ sau liều đầu tiên với mỗi nhóm liều. Các thông số dưới đây được đánh giá.

Huyết học:

- Số đếm bạch cầu (tổng lượng và độ chênh lệch tuyệt đối)
- Số đếm hồng cầu
- hemoglobin
- hematocrit
- hemoglobin tiểu thể trung bình, thể tích tiểu thể trung bình, nồng độ hemoglobin tiểu thể trung bình (theo tính toán)
- Tế bào lưới tuyệt đối
- Số đếm tiểu cầu
- Hình thái học tế bào máu
- Mức phân bố hồng cầu

- Thể tích tiểu cầu trung bình

Hóa học lâm sàng:

- Phosphataza kiềm
- bilirubin tổng số (với bilirubin trực tiếp nếu bilirubin tổng số vượt quá 1mg/dL)
- aspartat aminotransferaza
- alanin aminotransferaza
- gamma glutamyl transferaza
- ure nitơ
- creatinin
- protein tổng số
- albumin
- tỷ lệ globulin và A/G (albumin/globulin) (theo tính toán)
- glucoza
- cholesterol tổng số
- triglyxerit
- các chất điện phân (natri, kali, clorua)
- canxi
- phospho

Ví dụ 8 –Fc IgG1 không được glycosyl hóa

Kháng thể IgG có nguồn gốc trong tự nhiên có vị trí glycosyl hóa ở vùng cố định 2 của chuỗi nặng (CH2). Ví dụ, kháng thể IgG1 của người có vị trí glycosyl hóa nằm ở vị trí Asn297 (đánh số EU). Cho đến nay, các chiến lược tổng hợp kháng thể không được glycosyl hóa bao gồm thay thế gốc Asn bằng axit amin tương tự với Asn về các đặc tính lý hóa (ví dụ, Gln) hoặc bằng gốc Ala mà bắt chước mạch bên Asn không có các nhóm phân cực. Ví dụ này đã cho thấy các lợi ích của việc thay thế Asn bằng Glyxin (N297G). Fc N297G là các phân tử không được glcosyl hóa có các đặc tính sinh lý và các thuộc tính sản xuất tốt hơn (ví dụ, thu hồi trong quá trình tinh chế).

Việc nghiên cứu nhiều cấu trúc tinh thể đã biết của các đoạn Fc và kháng thể IgG đã cho thấy tính linh hoạt cấu trúc đáng kể quanh đoạn vòng được glycosyl hóa, cụ thể

là ở vị trí Asn297 mà được glycosyl hóa. Trong nhiều cấu trúc tinh thể đã biết, Asn297 được điều chỉnh phù hợp với các góc nhị diện của khung dương. Gly có xu hướng mạnh điều chỉnh cho phù hợp với góc nhị diện của khung dương do không có các nguyên tử mạch bên. Do đó, dựa vào lý do cấu trúc và hình dáng này, Gly có thể là sự thay thế cho Asn tốt hơn so với N297Q hoặc N297A.

Gây đột biến Asn297 bằng Gly tạo ra các phân tử không được glcosyl hóa với mức thu hồi (hoặc hiệu quả) được cải thiện nhiều trong quá trình tinh chế và các đặc tính sinh lý. Ví dụ, tỷ lệ thu hồi (hiệu suất cuối) từ nhóm protein A là 82,6% đối với đột biến N297G, so với 45,6% đối với N297Q và 39,6% đối với N297A. Phân tích cột SPHP đã cho thấy tỷ lệ thu hồi thấp hơn đối với các thể đột biến N297Q và N297A là do hiện tượng đỉnh kéo đuôi, đỉnh này cho thấy sự kết tụ khối lượng phân tử lớn và/hoặc các loại cuộn gập lệch. Kết quả này được khẳng định ở lần chạy có quy mô lớn 2L.

Trong ngành công nghiệp sinh dược, các phân tử có nhu cầu tổng hợp ở quy mô lớn tiềm ẩn, ví dụ, khả năng được bán ở dạng dược phẩm, được đánh giá nhiều thuộc tính để làm giảm nguy cơ phân tử không cho phép sản xuất ở quy mô lớn và tinh chế. Trong các đánh giá về khả năng sản xuất, N297G đã cho thấy sự thay đổi mạnh về độ pH. N297G không gây ra vấn đề kết tụ; trong khi đó N297Q và N297A làm tăng 20% và 10% mức kết tụ, tương ứng. Mặc dù N297G có các thuộc tính sản xuất tốt hơn, nhưng nó tương tự với N297Q và N297A trong các thử nghiệm chức năng trong đó nó được thử nghiệm. Ví dụ, trong các thử nghiệm ADCC, N297G không có tính độc tế bào tương tự với N297Q và N297A.

Ví dụ 9 – Fc IgG1 không được glycosyl hóa được làm ổn định

Ví dụ này mô tả phương pháp cải thiện độ ổn định của các giàn giáo kháng thể IgG bằng cách đưa vào (các) liên kết disulfua được thao tác di truyền. Kháng thể IgG có nguồn gốc trong tự nhiên là các phân tử ổn định. Tuy nhiên, đối với một vài ứng dụng điều trị, có thể cần tạo ra các đột biến hoặc tạo ra các phân tử không được glycosyl hóa. Ví dụ, các phân tử IgG không được glycosyl hóa có thể được sử dụng trong các chỉ định điều trị nếu cần tránh ADCC và cần liên kết với các thụ thể Fcgamma. Tuy nhiên, IgG1 không được glycosyl hóa có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn nhiều (nhiệt độ nóng chảy của vùng CH2 giảm khoảng 10°C; từ 70°C xuống 60°C) so với IgG1 được glycosyl hóa.

Nhiệt độ nóng chảy thấp hơn theo quan sát có tác động tiêu cực đến các đặc tính sinh lý khác nhau của IgG1 không được glycosyl hóa. Ví dụ, IgG1 không được glycosyl hóa có mức kết tụ tăng ở pH thấp so với IgG1 được glycosyl hóa.

Để thao tác di truyền các liên kết disulfua, phương pháp dựa trên cấu trúc có liên quan đến việc tính toán khoảng cách giữa các nguyên tử C-alpha ban đầu được sử dụng để xác định 54 cặp gốc trong vùng Fc để đột biến thành Cys. 54 vị trí này được thu nhỏ tiếp xuống thành 4 cặp gốc (V259C-L306C, R292C-V302C, A287C-L306C, và V323C-I332C). Tiêu chuẩn được sử dụng bao gồm (i) các vị trí trong vùng CH2, (ii) xa vòng, vòng xoắn và các hydrat cacbon, (iii) xa thụ thể Fcgamma và vị trí tương tác với FcRn, (iv) khả năng tiếp cận dung môi (các vị trí bị che được ưu tiên), v.v..

Các gốc thay thế xystein theo cặp được tạo ra trong trường hợp Fc N297G không được glycosyl hóa. Phân tích lập bản đồ peptit không khử đã cho thấy rằng ba trong số bốn vị trí được thao tác di truyền đã tạo ra liên kết disulfua như mong muốn và được thiết kế trong phạm vi đó. Đột biến V259C-L306C không tạo ra liên kết disulfua chính xác và dẫn đến bắt cặp nhầm với disulfua tự nhiên đã có mặt ở vùng CH2. Ba thiết kế khác, R292C-V302C, A287C-L306C, và V323C-I332C, đã tạo ra liên kết disulfua chính xác như được dự đoán và thiết kế. Việc bổ sung liên kết disulfua vào đột biến N297G dẫn đến làm tăng độ ổn định nhiệt khoảng 15°C so với một mình đột biến N297G. Trong số các biến thể liên quan đến liên kết disulfua R292C-V302C, A287C-L306C, và V323C-I332C, thì R292C-V302C và A287C-L306C có dược động học tốt khi được sử dụng cho chuột ($t_{1/2}$ là mười một ngày và chín ngày, tương ứng). Điều này trái ngược với profin dược động học quan sát được ở chuột đối với liên kết disulfua ở vùng CH2 đã công bố trước (Gong et al., *J. Biol. Chem. 2009 284:14203-14210*), mà có $t_{1/2}$ là 5 ngày.

Việc thao tác di truyền liên kết disulfua ở vùng CH2 đã cải thiện độ ổn định của phân tử không được glycosyl hóa tương đương với các phân tử IgG1 được glycosyl hóa (làm tăng nhiệt độ nóng chảy từ 10° đến 15°C như được xác định bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai). Các vị trí được thao tác di truyền được mô tả ở đây không dẫn đến làm xáo trộn liên kết disulfua và các liên kết disulfua được tạo ra như được dự đoán ở gần 100% quần thể. Quan trọng hơn là, không giống như vị trí liên kết disulfua được công bố ở vùng CH2, các liên kết disulfua được mô tả ở đây không làm tác động đến

PK của chuột.

Ví dụ 10

Tác động của các đột biến V91K và N88D đến các đáp ứng ở các tế bào T và NK thu được từ khỉ cynomolgus và người được so sánh *in vitro*. Khi có mặt CD25 (các tế bào T có cổng $CD4^+CD25^+$ đáp ứng với pSTAT5 trong máu toàn phần), tác động của đột biến V91K đến việc truyền tín hiệu IL-2R ở khỉ cynomolgus được so sánh không đáng kể với hoạt tính giảm của nó ở IL-2R của người. Tuy nhiên, khi không có mặt CD25 (cả các tế bào T có cổng $CD25^-$ trong các đáp ứng với pSTAT5 trong máu toàn phần và sự tăng sinh tế bào NK) đột biến V91K làm giảm đáng kể việc truyền tín hiệu IL-2R ở khỉ cynomolgus. Ngược lại, Fc.N88D thể hiện việc truyền tín hiệu giảm ở tế bào T $CD25^+$ trong máu toàn phần của khỉ cynomolgus mà tương tự nhiều hơn với tác động truyền tín hiệu của Fc.V91K ở tế bào T trong máu toàn phần của người. Số liệu *in vitro* được thể hiện tóm tắt trong bảng 2 gợi ý rằng cửa sổ điều trị quan sát được với chất chủ vận yếu hơn, Fc.N88D, ở khỉ cynomolgus sẽ dự đoán được các tác động của Fc.V91K ở đối tượng người.

Bảng 2. Tóm tắt các tác động của các đột biến V91K hoặc N88D đến các đáp ứng *in vitro* của tế bào của người và của khỉ cyno

	pSTAT5 trong máu toàn phần		Sự tăng sinh tế bào NK
	Các tế bào T CD25+	Các tế bào T CD25-	
V91K đến tế bào khỉ cyno	Ø	↓	↓
V91K đến tế bào người	↓	↓↓	↓↓
N88D đến tế bào khỉ cyno	↓	↓↓	↓↓
N88D đến tế bào người	↓↓	↓↓	↓↓↓

Ví dụ - 11

Hai nghiên cứu *in vivo* được tiến hành ở khỉ cynomolgus. Nghiên cứu trên khỉ cynomolgus thứ nhất được thiết kế để so sánh các khoảng cách dùng liều hai tuần và bốn tuần của Fc.V91K để xác định liệu đáy dược động học (PK) và dược lực học (PD) một phần hoặc toàn bộ có làm thay đổi mức độ đáp ứng với liều thứ hai hay không (FIG.10A và B). Liều thứ nhất, được dự đoán là tạo ra đáp ứng Treg mạnh (50µg/kg),

và liều thứ hai, để dự đoán nghiên cứu các giới hạn dưới của cửa sổ điều trị (10µg/kg), được sử dụng. Do không biết liệu liều 10µg/kg có quá thấp hay không, nên các liều được sử dụng vào các ngày 1, 3, và 5 để làm tăng khả năng đáp ứng. Phác đồ dùng liều này tạo ra nồng độ tiếp xúc sau ngày thứ 5 bằng mức đạt được ở liều đơn 50µg/kg dùng dưới da (SC), nhưng với C-max thấp hơn. Nhóm liều 50µg/kg dùng qua đường tĩnh mạch (IV) cũng được bao gồm để nghiên cứu mức chênh lệch PD tiềm ẩn tùy thuộc vào mức tiếp xúc với dược chất ở hệ bạch huyết cao hơn so với các khoang máu. Các kết quả của nghiên cứu này đã cho thấy rằng mỗi mức liều đã gây ra đáp ứng sự phát triển Treg mạnh mà không gây ra các biến cố bất lợi (adverse event-AE) hoặc sự phát triển Teff hoặc NK, và đáp ứng với liều thứ hai vào ngày 14 hoặc 28 là tương đương.

Bảng 3. Thiết kế nghiên cứu đối với nghiên cứu trên khỉ Cynomolgus thứ nhất

Nhóm	**Số con**	**Dùng liều (ngày)**	**Liều Fc.V91K**
1	4	1, 3, 5, 15	10 µg/kg SC
2	4	1, 15	50 µg/kg SC
3	4	1, 29	50 µg/kg SC
4	4	1	50 µg/kg IV

Nghiên cứu trên khỉ thứ hai cynomolgus được thiết kế để nghiên cứu giới hạn của cửa sổ điều trị với các liều Fc.V91K là 1, 3, 100, 200µg/kg (SC) và so sánh cửa sổ này với chất chủ vận yếu hơn Fc.N88D ở các liều 3, 10, 100, 200µg/kg (SC) và PROLEUKIN® ở liều 3, 10, 30, 100µg/kg (SC QDx5). Các liều PROLEUKIN® được chọn dựa vào các nghiên cứu trên người và động vật linh trưởng không phải người đã được công bố (Hartemann et al., 2013, Lancet Diabetes Endocrin 1:295-305; Saadoun et al., 2011, NEJM 365:2067-77; Aoyama et al., 2012, Am J Transplantation 12:2532-37) và được sử dụng một lần một ngày trong 5 ngày (QDx5) để mô phỏng các thử nghiệm lâm sàng IL-2 liều thấp ở bệnh viêm mạch do virut viêm gan C và bệnh tiểu đường typ 1 (T1D).

Bảng 4. Thiết kế nghiên cứu đối với nghiên cứu trên khỉ Cynomolgus thứ hai

Nhóm	**Số con**	**Chất thử nghiệm**	**Chu kỳ điều trị thứ nhất Ngày điều trị: liều (SC)**	**Chu kỳ điều trị thứ hai Ngày điều trị: Liều (SC)**
1	4	PROLEUKIN®	Các ngày 1-5: 3 µg/kg	Các ngày 14-18: 30 µg/kg
2	4	PROLEUKIN®	Các ngày 1-5: 10 µg/kg	Các ngày 14-18:

				100 µg/kg
3	4	Fc.V91K	Ngày 1: 1 µg/kg	Ngày 14: 100 µg/kg
4	4	Fc.V91K	Ngày 1: 3 µg/kg	Ngày 14: 200 µg/kg
5	4	Fc.N88D	Ngày 1: 3 µg/kg	Ngày 14: 100 µg/kg
6	4	Fc.N88D	Ngày 1: 10 µg/kg	Ngày 14: 200 µg/kg

Trong các Fig.11A-F, động học của các đáp ứng tế bào, thân nhiệt, và lượng CRP trong huyết thanh được thể hiện. Mốc thời gian trên trục x bắt đầu bằng ngày 0 chứ không phải là ngày 1 là ngày dùng liều thứ nhất.

Tóm lại, hai nghiên cứu trên khỉ cynomolgus đã cho thấy rằng các protein đột biến IL-2 cảm ứng độ giàu Treg với cửa sổ điều trị rộng lớn hơn so với mức đạt được bằng PROLEUKIN® (FIG.12A và B). Với PROLEUKIN®, độ giàu Treg tương ứng với sự phát triển NK và bạch cầu ưa eosin. Không muốn bị trói buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ, sự phát triển bạch cầu ưa eosin là một đáp ứng đã biết rõ đối với liệu pháp IL-2 và có thể là kết quả của việc IL-2 đã cảm ứng IL-5 từ các tế bào lympho bẩm sinh $CD25^+$. Sự phát triển Teff CD4 và CD8 xảy ra ở các liều mà làm tăng lượng tế bào Treg đến 25-35% so với tế bào T CD4. Ngược lại, Fc.V91K và Fc.N88D đã cảm ứng sự phát triển Treg với độ chọn lọc cao hơn so với các tế bào NK và bạch cầu ưa eosin, và các liều mà thúc đẩy sự phát triển Teff trên mức mà Treg được làm giàu đến >40% trong số tế bào T CD4.

Trong các thử nghiệm lâm sàng IL-2 ở liều thấp được báo cáo trong tài liệu tham khảo, các AE thứ nhất thường gặp là các triệu chứng giống cúm và sốt. Do đó, ngoài việc so sánh các cửa sổ điều trị, mục đích của nghiên cứu này là để phát hiện ra chỉ thị sinh học báo sốt. Như được thể hiện trong FIG.12C, với hai liều PROLEUKIN® cao hơn, lượng CRP được nhận thấy là tương ứng với thân nhiệt. Với Fc.V91K, đã phát hiện thấy thân nhiệt tăng vừa phải ở liều cao nhất, và ở liều thấp hơn tiếp theo quan sát thấy lượng CRP tăng nhẹ. Do đó CRP có thể được sử dụng để kiểm soát đáp ứng của đối tượng với việc điều trị bằng phân tử theo sáng chế và/hoặc để xác định giới hạn trên của thang liều ở bệnh nhân.

Các độc tính nhất định cũng được quan sát thấy ở các con được điều trị bằng PROLEUKIN® mà ít được nhận thấy hay không xuất hiện ở các con được điều trị bằng Fc.V91K- hoặc Fc.N88D (FIG.12D). Lượng tiểu cầu, bạch cầu trung tính, và albumin đều được nhận thấy là giảm khi điều trị bằng PROLEUKIN®, trong khi đó các liều của

Fc.V91K hoặc Fc.N88D thu được độ giàu Treg tương tự hoặc lớn hơn đều làm giảm nhẹ hoặc không làm giảm các thông số này. Kết hợp các dữ liệu này đã cho thấy rằng cửa sổ điều trị để điều trị các bệnh nhân bằng Fc.V91K- hoặc Fc.N88D được cho là lớn hơn đáng kể so với PROLEUKIN®.

Ví dụ 12

Ở các thời điểm được chọn, huyết thanh từ nghiên cứu trên khỉ cynomolgus thứ nhất nêu trong ví dụ 11 được thử nghiệm kháng thể kháng thuốc (anti-drug antibody-ADA) (FIG.13). Các dữ liệu dấu hiệu/nhiễu ADA đối với các mẫu trong đó tính đặc hiệu Fc.V91K được khẳng định bằng sự cạnh tranh như được thể hiện. Các thời điểm trong đó ADA được thử nghiệm được thể hiện với các đường thẳng đứng phía trên trục x. Ở nhóm 1, một con có biểu hiện ADA ít nhất là 15 ngày sau liều cuối, ở nhóm 2, không có con nào được thử nghiệm dương tính với ADA, và ở nhóm 3, ADA đều xuất hiện nhất quán ở ba con vào ngày thứ mười lăm hoặc hơn sau liều thứ nhất. Nhờ lặp lại việc dùng liều ở các nhóm 1 và 2 với 50µg/kg vào ngày 162, không có thêm con nào được thử nghiệm dương tính với ADA bốn tuần sau đó (ngày 190). Hai con ở nhóm 3 mà có biểu hiện các dấu hiệu ADA mạnh nhất (210, 212) đều có đáp ứng PD giảm, phù hợp với C-max giảm theo quan sát được sau khi dùng liều thứ hai ở các con này. Không có con nào ở nhóm thứ tư (50µg/kg IV) được thử nghiệm dương tính với ADA. ADA là đặc hiệu đối với cả vùng IL-2 và Fc, điều này có thể được cho là do có sự khác biệt tám axit amin giữa IL-2 của khỉ cynomolgus và IL-2 của người (V91K,C125A). Hoạt tính trung hòa của ADA không được thử nghiệm.

Ví dụ 13

Ví dụ này minh họa rằng các nguyên tắc của sáng chế có thể được sử dụng để thiết kế và xác định các protein đột biến IL-2 mà cảm ứng việc truyền tín hiệu IL-2R đến mức mong muốn.

Để phát hiện các đột biến IL-2 mà làm giảm một phần khả năng liên kết với IL-2Rβ và cường độ truyền tín hiệu của IL-2R, thuật toán sử dụng máy tính được áp dụng để xác định mức mà các đột biến IL-2 làm giảm năng lượng liên kết giữa IL-2 và IL-2Rβ. Cấu trúc của IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc (PDB ID: 2B5I (Wang et al., 2005, Science 310(5751):1159-63)) được sử dụng làm đầu vào cho thuật toán sử dụng máy tính để

khuyến nghị sáu mươi tư biến thể dựa vào các tính toán mức năng lượng trên máy tính theo cấu trúc. Nói tóm lại, các bước bao gồm (i) tạo ra cấu trúc của IL-2 ở dạng phức hợp với các thụ thể của nó để tính toán năng lượng, (ii) xác định các gốc ở mặt phân cách ở ranh giới IL-2:IL-2Rβ để gây đột biến thành mười chín axit amin có nguồn gốc trong tự nhiên khác, (iii) tiến hành các tính toán năng lượng đột biến bằng cách sử dụng hai thuật toán trên máy tính khác nhau, và (iv) chọn protein đột biến bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn mà tận dụng các giá trị năng lượng tính toán được, cấu trúc của các axit amin, và kinh nghiệm và kiến thức trước đây.

Cấu trúc IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc được tạo ra nhờ loại bỏ tất cả các phân tử nước, tạo ra các tọa độ của nguyên tử bị thiếu, và làm giảm năng lượng của cấu trúc phức hợp trong mô hình dung môi ẩn (GBIM) sử dụng trường lực CHARMm. Các bước trên đây được tiến hành trên phần mềm Discovery Studio do ACCELRYS® (BIOVIA, San Diego, CA) cung cấp.

Các gốc IL-2 dưới đây ở mặt phân cách IL-2: IL-2Rβ được xác định từ cấu trúc phức hợp và được chọn để tính toán mức gây đột biến *in silico*: L12, Q13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, và E95. Gây đột biến *in silico* được tiến hành bằng cách sử dụng quy trình "tính toán năng lượng gây đột biến (liên kết)" của phần mềm Discovery Studio. Quy trình này tính toán sự thay đổi về năng lượng tự do liên kết, $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ (tức là [năng lượng tự do liên kết của thể đột biến IL-2 với IL-2Rβ] – [năng lượng tự do liên kết của IL-2 kiểu dại với IL-2Rβ]). Các giá trị $\Delta\Delta G_{\text{liên kết}}$ được tính toán trong mô hình dung môi ẩn (Generalized Born with Implicit Membrane). Việc đánh số các gốc trong mỗi protein đột biến là tương ứng với trình tự của IL-2 của người kiểu dại (SEQ ID NO:1):

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
```

```
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

Tất cả các gốc IL-2 được chọn được gây đột biến thành mười chín axit amin khác tạo ra 299 biến thể thay thế axit amin đơn. $\Delta\Delta G_{liên\ kết}$ đối với mỗi biến thể trong số các biến thể này được tính toán như được mô tả trên đây. $\Delta\Delta G_{liên\ kết}$ tính toán được thể hiện trong Fig.14. Các biến thể được chọn sao cho đột biến được chọn tạo ra giá trị $\Delta\Delta G_{liên\ kết} > 1,5$kcal/mol và không đưa vào gốc prolin. Để làm tăng tính đa dạng, đối với các vị trí mà không xảy ra đột biến vẫn thu được $\Delta\Delta G_{liên\ kết} > 1,5$kcal/mol (ví dụ, L12), các đột biến được chọn với $\Delta\Delta G_{liên\ kết} > 1,0$kcal/mol.

Cấu trúc IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc được tạo ra nhờ loại bỏ tất cả các phân tử nước ra khỏi cấu trúc, tạo ra các tọa độ của các nguyên tử thiếu và tối thiểu hóa cấu trúc nhờ trường lực OPLS 2005 (Banks et al., 2005, J Comp Chem 26:1752). Tất cả các bước trên được tiến hành trên phần mềm BIOLUMINATE® (Schrödinger, New York, NY).

Các gốc IL-2 dưới đây ở mặt phân cách IL-2: IL-2Rβ được xác định từ cấu trúc phức và được chọn cho các tính toán mức đột biến *in silico*: L12, Q13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, E95. Đột biến *in silico* được tiến hành bằng cách sử dụng đặc điểm "quét gốc" của BIOLUMINATE®. $\Delta\Delta G_{liên\ kết}$ tính toán được thể hiện trong Fig.15.

Bằng cách sử dụng $\Delta\Delta G_{liên\ kết}$ dự đoán, các biến thể được chọn theo các tiêu chí sau: đột biến được chọn không đưa vào gốc prolin; đột biến được chọn không được khuyến nghị bởi phần mềm Discovery Studio; đột biến được chọn tạo ra giá trị $\Delta\Delta G_{liên\ kết} > 10$ kcal/mol; đột biến được chọn không đưa vào gốc histidin (các giá trị $\Delta\Delta G_{liên\ kết}$ được tính toán đối với trường hợp đột biến thành các gốc histidin bằng BIOLUMINATE® được nhận thấy là không đáng tin).

Các đột biến D20E, V91D, và I92W là các biến thể mới được gợi ý bởi BIOLUMINATE® và được bổ sung vào danh sách gồm 57 biến thể được khuyến nghị

bởi phần mềm Discovery Studio. Các biến thể L12K, L12Q, L19R và L19N cũng được bao gồm trong phân tích cuối, thu được danh sách sau: D20A, D20E, D20F, D20G, D20W, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, E15A, E15G, E15S, E95G, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, I92K, I92R, L12G, L12K, L12Q, L12S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, M23R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, Q13G, R81A, R81G, R81S, R81T, S87R, V91D, V91E, V91G, V91K, và V91S. Tất cả các protein đột biến IL-2 cũng chứa đột biến C125A để cải thiện khả năng sản xuất.

Một nhóm gồm 66 protein đột biến IL-2 được dung hợp với đầu C của Fc IgG1 (N297G), được cách nhau bởi trình tự liên kết G4S, được thử nghiệm khả năng kích thích IL-2R trên tế bào T của người được để yên và được hoạt hóa trước (Fig.16). Như được thể hiện trong Fig.16A, 33pM là nồng độ cận tối ưu cho tất cả các protein đột biến, do đó hoạt tính của các protein đột biến được xếp hạng dựa vào MFI pSTAT5 ở nồng độ này. Việc xếp hạng này được thể hiện trên Fig.16B đối với hai người cho PBMC. Vì Treg ưu tiên đáp ứng với các protein đột biến IL-2 được làm yếu này, như được thể hiện trên đây, nên nhóm này có thể được sử dụng để xác định giới hạn trên và dưới của việc truyền tín hiệu IL-2R mà thu được độ chọn lọc Treg tối ưu.

Ví dụ 14

Từ số liệu truyền tín hiệu pSTAT5 ban đầu thu được từ các phân đoạn dịch nổi nuôi cấy, một nhóm nhỏ hơn của các cấu trúc được chọn để biểu hiện, tinh chế và đánh giá tiếp. Mỗi phân tử trong số các phân tử này chứa Fc.IL-2- trình tự liên kết G4S-protein đột biến IL-2, trong đó mỗi protein đột biến chứa C125A và một trong số các đột biến sau: D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, V91S, hoặc không có đột biến thêm ("WT"). Các phân tử được tinh chế này được thử nghiệm về khả năng hoạt hóa quá trình phosphoryl hóa STAT5 ở tế bào T của người được để yên và được kích thích trước (FIG.17). Các protein đột biến Fc.IL-2 cũng được thử nghiệm về khả năng kích thích sự tăng sinh của tiểu quần thể tế bào T và khả năng làm tăng sự biểu hiện FOXP3 (FIG.18) và khả năng kích thích sự tăng sinh tế bào NK (FIG.19).

Các protein đột biến Fc.IL-2 được thử nghiệm về khả năng liên kết với CD25 (IL-2Rα) trên bề mặt của tế bào T và khả năng duy trì liên kết với CD25 trên bề mặt tế bào ở các thời điểm khác nhau (Fig 20). Mức mà các protein đột biến Fc.IL-2 kích thích quá trình phosphoryl hóa STAT5 ở tế bào T (FIG.17) mang mối tương quan nghịch chặt chẽ với mức duy trì trên bề mặt tế bào (r = -0,87), chứng tỏ là tỷ lệ tiếp nhận bằng cách truyền tín hiệu qua IL-2Rβγ có mối liên kết chặt chẽ với hiệu lực chủ vận thụ thể.

Trong một thử nghiệm song song, sự tồn lưu của việc truyền tín hiệu pSTAT5 được quan sát bằng cách phát hiện miễn dịch nội bào phospho-STATS ở các thời điểm khác nhau. MFI phospho-STATS đối với tế bào T FOXP3+CD25+CD4+ được thể hiện trong FIG.21. Các kết quả này đã cho thấy rằng các protein đột biến nhất định với cường độ tín hiệu trung bình là có hiệu quả hơn so với Fc.IL-2 WT trong việc duy trì truyền tín hiệu pSTAT5 ở các thời điểm sau đó (ví dụ, H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, V91S). Ngoại trừ chất đối kháng protein đột biến (D20W), mức duy trì truyền tín hiệu IL-2R có xu hướng tương quan với mức duy trì trên bề mặt tế bào; tuy nhiên, các protein đột biến yếu nhất định mà có mức duy trì trên bề mặt tế bào cao không có hiệu quả cao nhất trong việc duy trì truyền tín hiệu IL-2R (ví dụ, D20G và D20T) (FIG.22).

Để xác định cách các protein đột biến Fc.IL-2 khác nhau làm tăng tần suất Treg *in vivo*, chuột được làm tương thích với người (chuột NSG được tái thiết trước 4 tháng bằng tế bào gốc tạo huyết $CD34^+$) được dùng liều protein đột biến chỉ định, và độ giàu Treg trong máu được đo vào ngày thứ 4 (FIG.23A). Độ giàu Treg được nhận thấy là tương quan nhất với khả năng phân phối tín hiệu pSTAT5 kéo dài (FIG.23B), và các thay thế ở vị trí V91 đặc biệt có hiệu quả ở độ giàu Treg *in vivo* và làm tăng mức duy trì tuyền tín hiệu IL-2R *in vitro*.

Ví dụ 15

Một loạt kháng thể người kháng IL-2 của người được tạo ra ở chuột XENOMOUSE® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) và được chọn dựa trên khả năng liên kết với cả IL-2 của người và của khỉ trong thử nghiệm ELISA. Các trình tự axit nucleic và trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong các Fig.26-29.

Kháng thể được sàng lọc về khả năng ức chế các đáp ứng IL-2 bằng các tế bào DERL-2 (thụ thể IL-2 α/β/γ dương tính) và bằng tế bào NKL (thụ thể IL-2 α/β/γ dương tính). Kháng thể mà có hoạt tính ức chế cao chống lại các tế bào DERL2 và tiết chế hoạt tính thấp trên các tế bào NKL được chọn để phân tích tiếp. Các dòng được giải trình tự để loại bỏ các dòng chị em và mAb mà khó sản xuất thích hợp. Các nghiên cứu ức chế liên kết chéo được tiến hành và kháng thể được nhận thấy là thuộc tám nhóm liên kết. Kháng thể XENOMOUSE® thử nghiệm đều thuộc các nhóm liên kết A, B, C, D, E, và E.1. Kháng thể ở nhóm liên kết B, C, E và E.1 được nhận thấy là can thiệp vào sự liên kết giữa IL-2 của người với IL2Rα của người, trong khi đó kháng thể ở nhóm liên kết A và D thì không. Nhóm liên kết F được xác định bằng kháng thể đối chứng mà việc liên kết nó với IL-2 của người không ngăn ngừa được xytokin liên kết với thụ thể IL-2α và nhóm liên kết G được xác định bằng kháng thể đối chứng 5344.111 (Cat. No. 555051, BD Biosciences, San Jose, CA). Không kháng thể XENOMOUSE® thử nghiệm nào thuộc nhóm liên kết F hoặc G.

Các thông số động học K_D, k_{on} và k_{dis} cũng được xác định cho mỗi kháng thể bằng cách sử dụng phân tích BIACORE® (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA). Một tập hợp con gồm 36 kháng thể được chọn để thể hiện tính đa dạng dòng, bao gồm các đại diện của tất cả các nhóm liên kết và khoảng các giá trị K_D và k_{dis}. Tất cả các dòng này được nhận thấy là ức chế truyền tín hiệu IL-2 ở các tế bào lympho máu toàn phần của người, nói chung có các giá trị IC_{50} ở tế bào T điều hòa (Treg) cao hơn so với tế bào T CD4 không phải Treg (nTr), tế bào T CD8 (CD8) hoặc tế bào giết tự nhiên (NK) (trong đó IC_{50} cao hơn có nghĩa là ức chế kém hiệu quả hơn).

Sau đó, toàn bộ 36 kháng thể được thử nghiệm như là một phần của phức hợp miễn dịch kháng thể kháng IL-2/hIL-2 (với tỷ lệ mol của kháng thể: hIL-2 là 1:2) ở chuột NSG SCID/Hu được tái lập bằng các tế bào gốc của người về khả năng nhân rộng Treg so với các tế bào nTr, NK và CD8 khi so với Fc.IL-2 kiểu dại ở liều thấp, protein đột biến IL-2 mẫu N88D.Fc, các phức hợp hIL-2/IL-2 của chuột kháng người 5344.111 và chuột đối chứng được điều trị bằng PBS. Tỷ lệ Treg/NK và Tr/nTr được sử dụng để đánh giá khả năng tương đối của kháng thể XENOMOUSE® nhân rộng chọn lọc Treg so với tế bào hiệu ứng (tỷ lệ được chuẩn hóa theo các giá trị được quan sát đối với chuột được điều trị bằng PBS để cho phép so sánh giữa và trong số một vài lần chạy

cần để tiến hành phân tích kháng thể). Mười hai kháng thể được tiến hành giống hoặc tốt hơn các đối chứng 5344.111/IL-2. Các đặc tính của chúng được nêu trong bảng 5 và được thể hiện trong FIG.30.

Bảng 5

Kháng thể	**Nhóm liên kết**	IC_{50} của Hu WB pSTAT5 so với			
		Treg	Không Treg CD4	CD8	NK
9B10	A	200	38	23	79
14G7	B	61	64	44	54
26C12	B	302	224	283	370
26H7	B	25	22	16	259
2H11	B	106	42	49	18
9D6	B	29	21	16	23
18F3	C	42	25	21	181
2C3	D	184	132	79	152
8F10	D	158	30	20	24
14D7	E	668	244	144	293
21F8	E	61	64	44	54
22B9	E.1	813	137	276	-

Bảng 6: Các đặc tính động học của các kháng thể kháng IL-2

ID kháng thể	Isotyp	VH dòng mầm	HC CDR3	VL dòng mầm	Nhóm liên kết với epitop	~KD Người	~KD khỉ cyno
14D7	G2	VH4|4-31/D7|7-27|RF3/JH3	DWGR----------DAFDI	VK1|O12/JK1	E	300 pM	140 pM
14G7	G4	VH5|5-51/D4|4-23|RF2/JH6	HRGGRS----------YYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	280 pM	130 pM
18F3	G4	VH4|4-31/D3|3-3|RF1/JH4	EGRFGE----------LGSYYFDY	VL3|3p/JL2	C	50 pM*	50 pM*
21F8	G2	VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4	SRQW----------LVLDY	VK1|A30/JK1	E	690 pM	500 pM
22B9	G2	VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4	SRQW----------LVLDY	VK1|A30/JK1	E.1	450 pM	170 pM
26C12	G4	VH5|5-51/D3|3-10|RF2/JH6	HGHGSSSG----------RTYYYGLDV	VK1|O18/JK3	B	270 pM	130 pM
26H7	G4	VH5|5-51/D5|5-24|RF3/JH6	HGGYSGR----------SYYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	1.3 nM	310 pM
2C3	G2	VH5|5-51/D4|4-11|RF3/JH4	QQVA----------GMLDY	VK3|A27/JK4	D	150 pM	1.2 nM
2H11	G2/G4	VH5|5-51/D4|4-17|RF2/JH4	DTG----------YFDY	VL3|3p/JL2	B	30 pM	8.0 pM
8F10	G2	VH3|3-33/D1|1-26|RF1/JH6	GAVAGTGR----------	VK2|A19/JK4	D	1 pM*	460 pM*
9B10	G2	VH3|3-30.3/D5|5-18|RF3/JH4	GSYYDSSG----------YYFGEDFDY	VK2|A23/JK4	A	110 pM	160 pM
9D6	G2	VH5|5-51/D3|3-9|RF1/JH6	QGRSF----------YYYGMDV	VK2|O11/JK4	B	41 pM	16 pM

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein đột biến intơlơkin-2 (IL-2) của người chứa trình tự axit amin giống ít nhất 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1, trong đó protein đột biến IL-2 này có ít nhất một gốc đột biến được chọn từ H16A, H16G, H16K, H16M, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y và ưu tiên kích thích các tế bào T điều hòa so với các tế bào T hoặc NK khác.

2. Protein đột biến IL-2 của người theo điểm 1, trong đó protein đột biến này còn bao gồm đột biến ở C125A.

3. Protein dung hợp Fc chứa vùng Fc và protein đột biến IL-2 của người theo điểm 1.

4. Protein dung hợp Fc theo điểm 3, trong đó vùng Fc là Fc IgG1 bao gồm gốc thế N297G.

5. Protein dung hợp Fc theo điểm 4, còn bao gồm gốc thay thế hoặc loại bỏ lysin ở đầu C của Fc IgG1 của người này.

6. Protein dung hợp Fc theo điểm 3, trong đó trình tự liên kết liên kết vùng Fc và protein đột biến IL-2 của người của protein dung hợp Fc này, trong đó trình tự liên kết là GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), hoặc YGNGT (SEQ ID NO: 7).

7. Protein dung hợp Fc theo điểm 3, trong đó protein đột biến IL-2 của người còn bao gồm gốc bổ sung, thay thế hoặc loại bỏ axit amin làm thay đổi quá trình glycosyl hóa của protein dung hợp Fc này khi được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú, trong đó protein đột biến IL-2 bao gồm gốc thay thế T3 hoặc đột biến S5.

8. Protein dung hợp Fc theo điểm 3, trong đó protein dung hợp Fc chứa dime Fc.

9. Protein dung hợp Fc theo điểm 8, trong đó protein dung hợp Fc này chứa hai protein đột biến IL-2.

10. Protein dung hợp Fc theo điểm 8, trong đó protein dung hợp Fc này chứa một protein đột biến IL-2.

11. Axit nucleic phân lập mã hóa protein đột biến IL-2 của người theo điểm 1 hoặc protein dung hợp Fc theo điểm 3.

12. Vectơ biểu hiện chứa axit nucleic phân lập theo điểm 11 được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu.

13. Tế bào chủ chứa axit nucleic phân lập theo điểm 11.

14. Tế bào chủ theo điểm 13, trong đó axit nucleic phân lập được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu.

15. Phương pháp tổng hợp protein đột biến IL-2 của người hoặc protein dung hợp Fc, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 14 trong các điều kiện mà cho phép trình tự khởi đầu này được biểu hiện và thu hoạch protein đột biến IL-2 của người hoặc protein dung hợp Fc từ tế bào nuôi cấy này.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> AMGEN INC.
BUTZ, Eric Alan
THOMSON, Christy Ann
GAVIN, Marc Alain
FOLTZ, Ian Nevin
XIA, Dong
ALCORN, Dina N.
LIM, Ai Ching
KETCHEM, Randal Robert
MANCHULENKO, Kathy
SEKIROV, Laura
BERRY, Kelly Ann
DE IMUS, Cyr Clovis Chua
AGRAWAL, Neeraj Jagdish
KANNAN, Gunasekaran
LI, Li

<120> PROTEIN ĐỘT BIẾN INTƠLOKIN-2 (IL-2) VÀ PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP PROTEIN NÀY

<130> A-1935-WO-PCT

<140> PCT/US16/30843
<141> 04-05-2016

<150> 62/146,136
<151> 10-04-2015

<160> 308

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM_KHÁC
<222> (125)..(125)
<223> Trong đó X là C, S, V, hoặc A

<400> 2

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Xaa Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3
<211> 227
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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 Lys
225

<210> 4
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 4

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

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 6

Gly Gly Asn Gly Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 7

Tyr Gly Asn Gly Thr
1 5

<210> 8
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 9
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 9

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Ser Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 10
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 10

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 11
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 11

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 12
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 12

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 13
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 13

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Asp Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 14
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 14

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 15
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Asp Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 16
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 16

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 Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305                 310                 315                 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            340                 345                 350
```

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 17
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 17

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 Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
290 295 300

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305 310 315 320

Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 18
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 18

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 Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300
```

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305 310 315 320

Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 19
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 19

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 Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile
305                 310                 315                 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360
```

<210> 20
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 20

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 Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
290 295 300

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile
305 310 315 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 21

His His His His His His
1 5

<210> 22
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 22

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
20 25 30

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40

<210> 23
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 23

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
1 5 10 15

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25 30

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 24

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
1 5 10 15

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 25
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 25

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
1 5 10 15

Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 26
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 26

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 27
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 27

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 28
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 28

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 29
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 29

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20

<210> 30
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 30

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 31

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 32
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 32

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 33
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 33

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Thr Ser Ser
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20

<210> 34
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 34

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Ala Ser Ser
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20

<210> 35
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 35

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Asn Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 36
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 36

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 37
<211> 28

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 37

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Asn Gly Thr Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 38
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 38

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Tyr Gly Asn Gly Thr Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 39
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 39

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gly Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 40
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 40

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Lys Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 41
<211> 386

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 41

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gln Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 42
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 42

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Ser Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 43
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 43

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gly Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 44
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 44

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ala His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 45
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 45

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Gly His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 46
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 46

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 47
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 47

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 48
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 48

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asp Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 49
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 49

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Gly Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 50
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 50

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Lys Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 51
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Met Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 52
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asn Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 53
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 53

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Arg Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 54
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 54

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ser Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 55
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 55

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Thr Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 56
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 56

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Val Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 57
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 57

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Tyr Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 58
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 58

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ala
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 59
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 59

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asp
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 60
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 60

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Glu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 61
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 61

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Gly
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 62
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 62

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asn
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 63
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 63

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Arg
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 64
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 64

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ser
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 65
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 65

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Thr
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 66
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 66

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Val
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 67
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 67

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Ala Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 68
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 68

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Glu Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 69
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 69

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Phe Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 70
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 70

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Gly Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 71
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 71

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Trp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 72
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 72

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Arg Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 73
<211> 386

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 73

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Ala Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 74
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 74

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Gly Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 75
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 75

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Ser Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 76
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 76

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Thr Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 77
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 77

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Ala Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 78
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 78

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Glu Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 79
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 79

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Gly Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 80
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Ile Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 81
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 81

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Met Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 82
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 82

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Gln Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 83
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 83

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Arg Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 84
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 84

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 85
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 85

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 86
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 86

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Arg Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 87
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 87

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Ala Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 88
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 88

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Glu Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 89
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 89

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Phe Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 90
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit tổng hợp

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Gly Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 91
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 91

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Met Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 92
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 92

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60
```

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 93
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 93

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Val Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 94
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 94

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Trp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 95
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 95

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Asp Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 96
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 96

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Glu Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 97
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 97

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Gly Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 98
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 98

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Ser Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 99
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 99

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Lys Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 100
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 100

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Arg Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 101
<211> 386
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 101

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

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

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gly Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 102
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 102
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aagggcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 103
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 103
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aaaagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 104
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 104
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aacagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 105
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 105
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aatcgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 106
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 106
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgggatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 107
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 107
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 108
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 108
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggggcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 109
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 109
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt gtcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 110
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 110
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 111
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 111
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 112
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 112
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagggcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 113
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 113
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaagttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 114
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 114
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagatgttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 115
<211> 1158

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 115
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 116
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 116
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcgcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 117
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 117
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagagcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 118
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 118
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 119
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 119
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggtcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 120
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 120
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagtacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 121
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 121
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 122
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 122
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 123
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 123
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggaggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 124
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 124
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgggggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 125
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 125
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgaatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 126
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 126
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgcgggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 127
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 127
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgtcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 128
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 128
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgacggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 129
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 129
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggtggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 130
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 130
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggcct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 131
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 131
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggagt tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 132
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 132
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgttct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 133
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 133
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgggct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 134
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 134
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgtggt tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 135
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 135
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaaggat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 136
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 136
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 137
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 137
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 138
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 138
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgt cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 139
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 139
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttga cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 140
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 140
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggc cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 141
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 141
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 142
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 142
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 143
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 143
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 144
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 144
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 145
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 145
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggca gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 146
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 146
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggcg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 147
<211> 1158

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 147
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggag cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 148
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 148
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggac cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 149
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 149
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatccgc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 150
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 150
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gctatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 151
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 151
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gagatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 152
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 152
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

tttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 153
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 153
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

ggtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 154
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 154
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

atgatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 155
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 155
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

agtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 156
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 156
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 157
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 157
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

tggatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 158
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 158
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg atatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 159
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 159
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg agatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 160
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 160
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg ggatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 161
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 161
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatt cgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 162
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 162
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgaaggtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 163
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 163
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgagagtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 164
<211> 1158
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polynucleotit tổng hợp

<400> 164
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggggttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 165
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 165

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 166
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 166

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 167
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 167

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His His Leu Ile His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 168

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Thr
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 169
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 169

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Leu Val Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 170
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 170

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 171
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 171

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly His Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 172
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 172

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

Glu Pro Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile His Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 173
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 173

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 174
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 174

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 175
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 175

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ile
20 25 30

Asp Gly Ser Thr His Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 176
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 176

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 177
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 177

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 178
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 178

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Val Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 179
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 179

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Thr
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 180
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 180

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Ile His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

<210> 181
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 181

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Glu Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Val
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 182
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 182

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

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

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

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

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

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

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

<210> 183
<211> 109

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 183

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 184

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

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

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

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

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

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

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

<210> 185
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 185

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

Thr Ala Arg Ile Ala Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Phe Ala
20 25 30

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

Glu Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Thr Asp Ser Ser Ala Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 186

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 187
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 187

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 188

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 189
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 189

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 190
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 190

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

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

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

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

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

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

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

<210> 191
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 191

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Glu His Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 192
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 192

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

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

Asp Asp Gly Asn Thr Leu Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Leu Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 193
<211> 114

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 193

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Glu Gly Asn Thr Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 194

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Asn Leu Pro Phe
85 90 95

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

<210> 195
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 195

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

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

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

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

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 196
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 196

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

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

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

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

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 197
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 197

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

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

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 198

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

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

<210> 199
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 199

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Phe Ala
20 25 30

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

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

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 200
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 200

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg
100 105

<210> 201
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 201
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctctta gatagtgatg agggaaacac ctatttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc actgggtcag acactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 202
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 202
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagtctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttcg gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 203
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 203
gatattgtgc tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca tcacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cactggcagt gggacaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgggga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 204
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 204
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca aaacctcgtt caaagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 205
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 205
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aatcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 206
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 206
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 207
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 207
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gacacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctacttt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 208
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 208
gatattgcga tgagtcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atgtcatgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag gtcctgatcc atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac attgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 209
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 209
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

ttcctgcaga agccaggaca gtctccacag cccctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 210
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 210
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 211
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atatcctgca ggtccagtca aagcctcgta aacattgatg gaagtaccca cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaagatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaattcccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 212
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 212
gaaattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aagcctcgtt cagagtgatg gaatcaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 213
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> axit nucleic

<400> 213
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 214
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 214
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca caacctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg gagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacgcg actggagatt aaacga 336

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 215
aatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta caaactgatg gaaacacata tttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ccctaattt ataagatttc taaccggttt 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagtaac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 216
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 216
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgta ggtctagtca taacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cggacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaacttc acagtttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 217
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 217
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca taacctccta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt atgagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagttac acaatttccc 300

actttcggcg gcgggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 218
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 218
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 219
<211> 327

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 219
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc agcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtccattca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta attcatcgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacga 327

<210> 220
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 220
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtcactata tccctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 221
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 221
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

gcctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctctgaggac agcagacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg tttctcaaca gacagcagtg ctaatcatag ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 222
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcggcag cctgcagcct 240

gaagatttta caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 223
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 223
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatatt gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 224
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 224
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacatcaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 225
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 226
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 226
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattgga gatgatttag gctggtatca gcagaagcca 120

ggaaaagccc ctcagcgcct gatctattct gcatccagtt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcag acga 324

<210> 227
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 227
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattgaa catgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccactt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt tccctcgcag ttttggccag 300

gggacccagc tggagatcaa acga 324

<210> 228
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 228
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctactca gagcctcttg gatggtgatg atggaaacac ccttttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tttagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 229
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 229
gacattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gatagtgatg aaggaaacac ctttttggat 120

tggtacctgc agaagccagg gcagcctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 230
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 230
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgagacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgaaaatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 231
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 231
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaaggcaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc 120

caggccccta tgctggtgat atataaagac agtgagaggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240

gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtacttatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 232
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 232
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac agcaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gacgaagctg actactactg ttactcaaca gacagcagtg gtaatcatta tgtcttcgga 300

actgggacca aggtcaccgt cctaggt 327

<210> 233
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 233
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttttttttca ccatcagcaa cctgcagcct 240

gaagatattg caacatattt ctgtcaacag gatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 234
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 234
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatttta ctgtcaacag tatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 235
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 235
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac aggaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg ttactcaaca gaccgcagtg gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 236
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 236
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aactggttag tctggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagact 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctctcagtt tcccgtggac gttcggccca 300

gggaccaagg tggaagtcaa acga 324

<210> 237
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 237

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

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gln Gly Arg Ser Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 238
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 238

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

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gln Val Ala Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 239

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 240
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 240

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Glu Trp Phe Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 241
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 241

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Asp Trp Phe Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 242
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 242

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Asp Trp Leu Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 243
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 243

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Glu Trp Glu Leu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 244
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 244

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 245
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 245

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 246
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 246

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Thr Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 247
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 247

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 248

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 249

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Glu Gln Trp Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 250

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gln Glu Gln Trp Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 251

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 252

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Glu Asp
100 105 110

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

<210> 253
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 253

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Phe Gly Glu Asp
100 105 110

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

<210> 254
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 254

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 126

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 255

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

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

Cys Val Arg Ile Pro Arg Trp Leu Gln Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 256

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Trp Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 257

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Arg Phe Gly Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 258
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 258

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Lys Pro Ser
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 259

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 260

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Val Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 261

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 262
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 262

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 263

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 264

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Gln
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 265
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 265

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 266
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 266

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Arg Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

<210> 267
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 267

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

<210> 268
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 268

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Gly Trp Ser Gly Trp Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 269

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

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 270
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 270

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

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly His Gly Ser Ser Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 271
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 271

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp

<400> 272

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 273
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 273
gaggtgcagt tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atccatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac actgccatat attactgtac gagacagggt 300

agaagcttct actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 274
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 274
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag cgccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacaacaa 300

gtggctggta tgttggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 275
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 275
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggac 300

ttcgactccc actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 276
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 276
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatgc acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaagaa 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 277
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 277
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cagggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgat 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 278
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 278
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggaatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagat 300

tggctcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 279
<211> 363

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 279
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagag 300

tgggagctag aggactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 280
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 280
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 281
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 281
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacgttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaataccat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 282
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 282
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc ccagagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgttgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggaaca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcttca 378

<210> 283
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 283
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtttg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgggacgat 300

ttttggagtg attatccttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 284
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 284
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcagatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctc 300

tatagcagtg cctggccctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 285
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 285
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggg 300

gagcagtggc ggggctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 286
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 286
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgtcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcag 300

gagcagtggc tggcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 287
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 287
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagacatgg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacaac 300

tggggatccg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 288
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 288
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttactacggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 289
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 289
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttacttcggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 290
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 290
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtat catttttac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatg tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attattgtgt gagaaggatt 300

agtataaccc cttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 291
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 291
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtacggata 300

ccgagatggc tacaaccccc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 292
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 292
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaacacccac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gattgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300

tggggacgtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 293
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 293
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctcgggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attatagtgg gagcaccgac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgaggtatc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300

gggaggttcg gggagttagg ctcctactac tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 294
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 294
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggaatacct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgggagagac 300

cggggtagag cagtgggtcc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 295
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 295
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 296
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 296
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gtacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 297
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 297
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caggttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 298
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 298
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc acttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctaag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 299
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 299
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta atagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataaa cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 300
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 300
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agccagtgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgacagggt 300

agaagttacc actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 301
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 301
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cggctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccggaaaag gcctggagtg gatggggacc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agtccgtcct tccaaggcca ggtcaccttc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacagggt 300

agaagttact actacttcgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 302
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 302
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc gactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggaatg gatggggatc atctatcctt atgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccctc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcggtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatcgg 300

gggggggaggt cctactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 303
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 303
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctagaatg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccacatac 180

agcccgtcct tccaaggcca agtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagagagggt 300

ttcggggagt ctattcacta cggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 304
<211> 363

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 304
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caattttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

tccgggaaag gcctggagtg gatgggaatc atctatcctg gtgactctga aaccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgga 300

gggggatgga gtggttgggg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 305
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatggt 300

ggatatagtg gccgttccta ctactacggt atggacgtct ggggccaggg gaccgcggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 306
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcac caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatct attactgtgc gcgacatggg 300

catggcagct cgtccgggcg gacctactac tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 307
<211> 348
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 307
gaggtgcagc tggtgcaatc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caactttacc acctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac acagccattt attactgtgc gagagacaca 300

ggatactttg actactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 308
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> axit nucleic

<400> 308
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaagtaa taaattctat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacccggg 300

tccgattact acttctacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

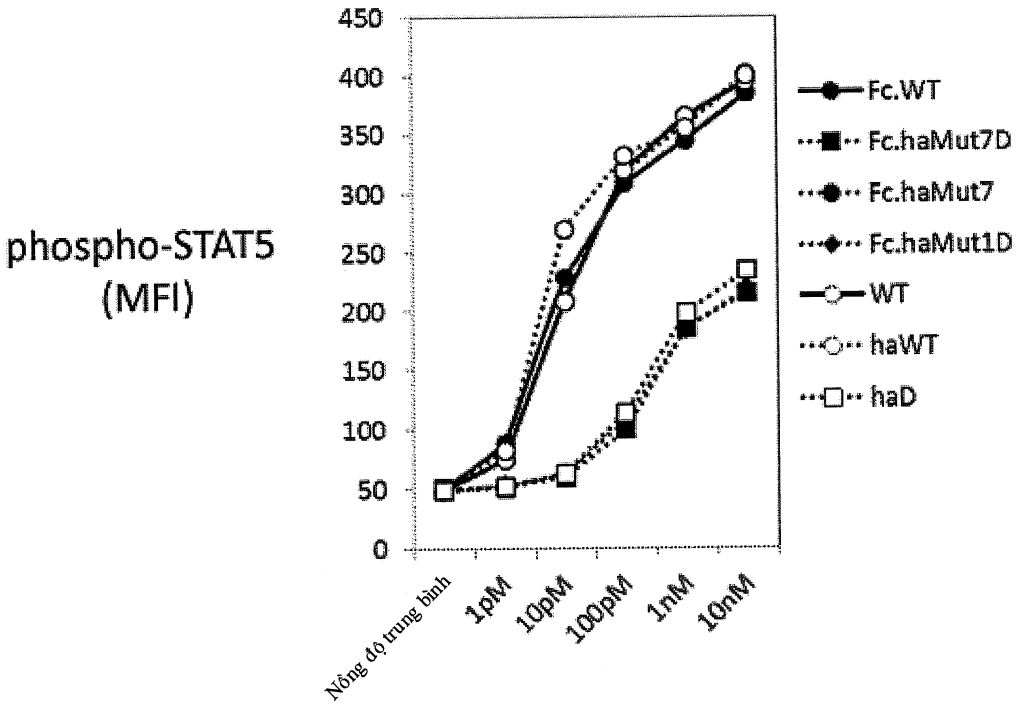

phospho-STAT5
(MFI)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Nồng độ trung bình
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
Fc.WT
Fc.haMut7D
Fc.haMut7
Fc.haMut1D
WT
haWT
haD

FIG.1

FIG. 2A

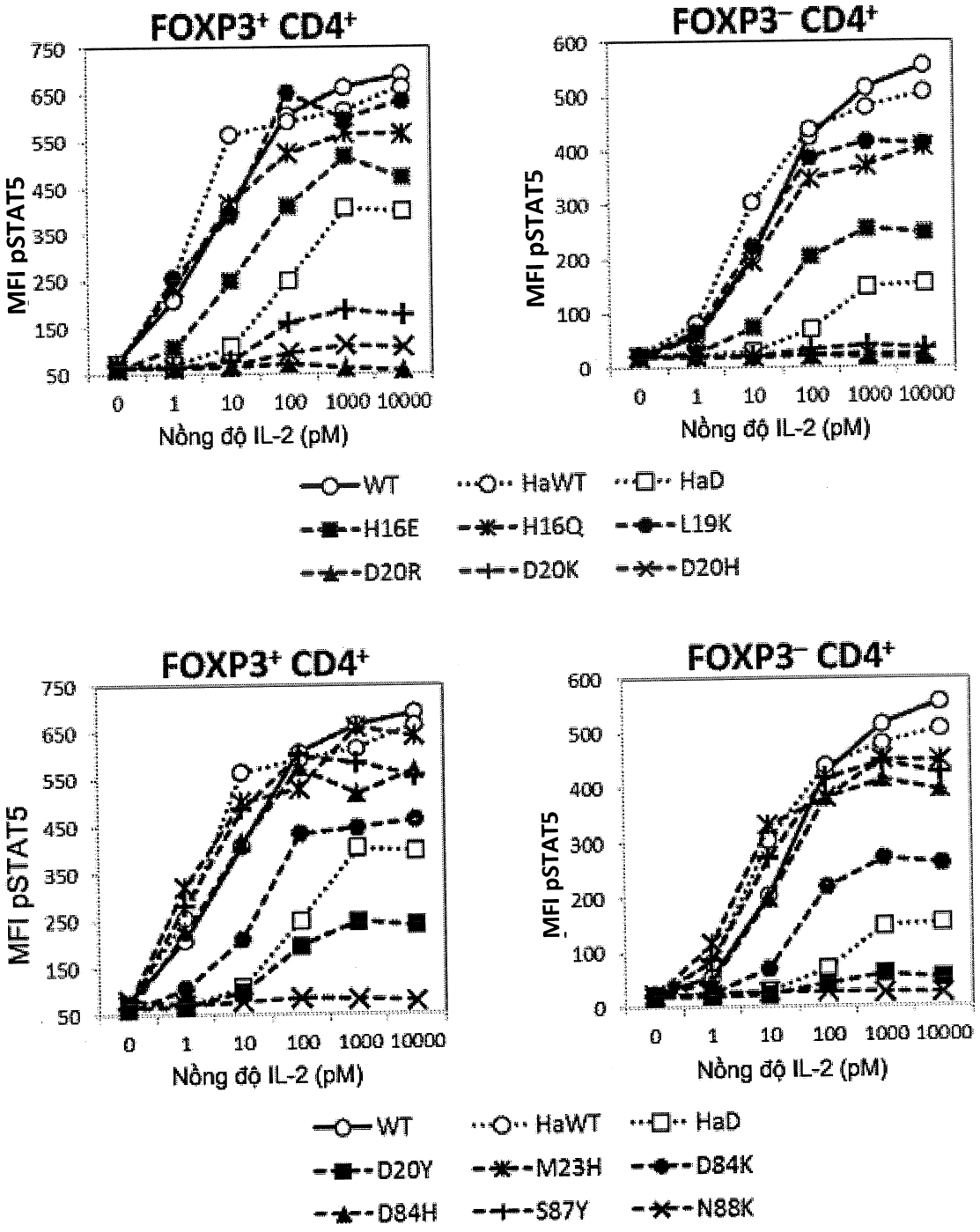
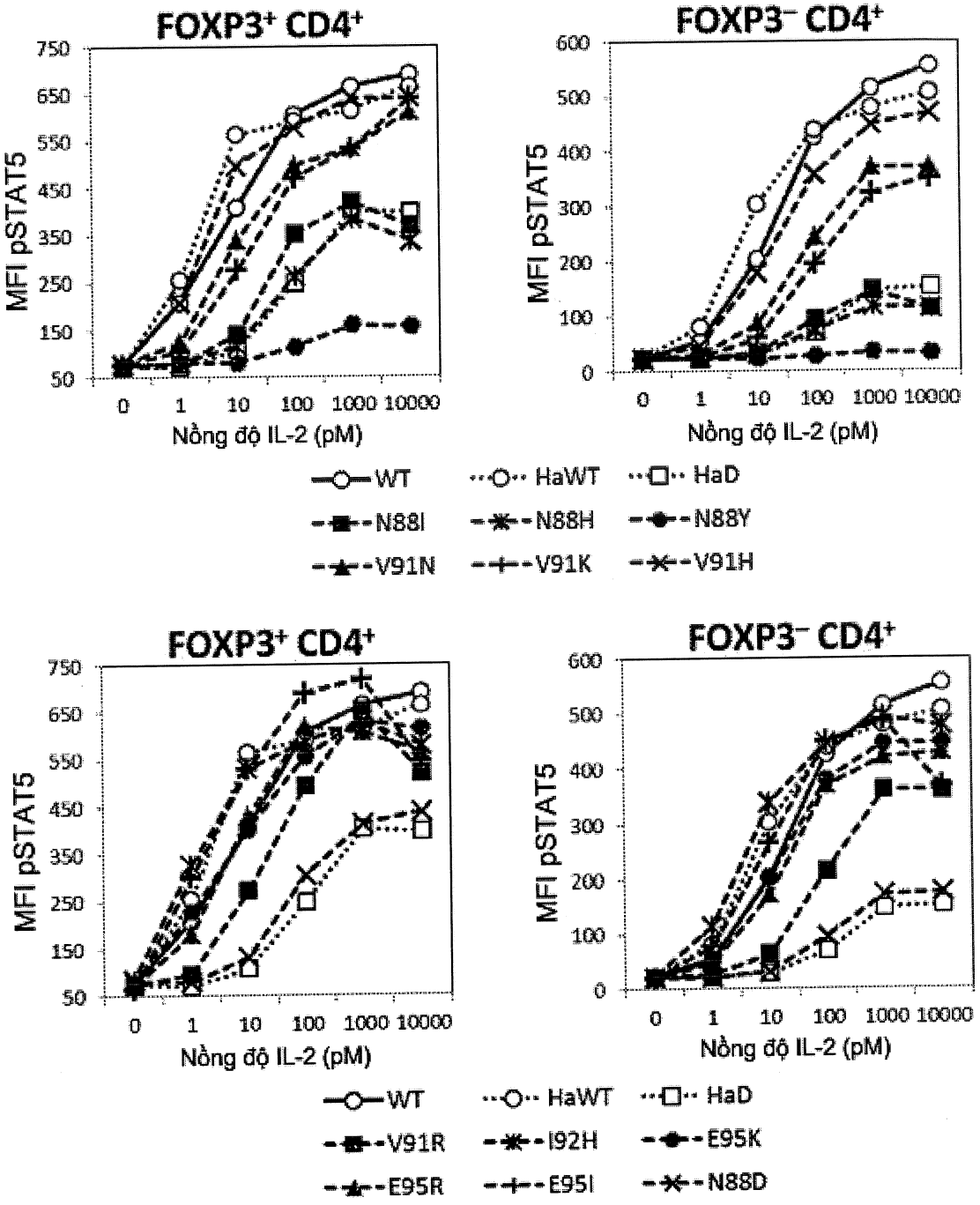

FOXP3+ CD4+
MFI pSTAT5
Nồng độ IL-2 (pM)
FOXP3− CD4+
WT
HaWT
HaD
H16E
H16Q
L19K
D20R
D20K
D20H
D20Y
M23H
D84K
D84H
S87Y
N88K

FIG. 2B


FOXP3+ CD4+
MFI pSTAT5
Nồng độ IL-2 (pM)
FOXP3– CD4+
WT
HaWT
HaD
N88I
N88H
N88Y
V91N
V91K
V91H
V91R
I92H
E95K
E95R
E95I
N88D

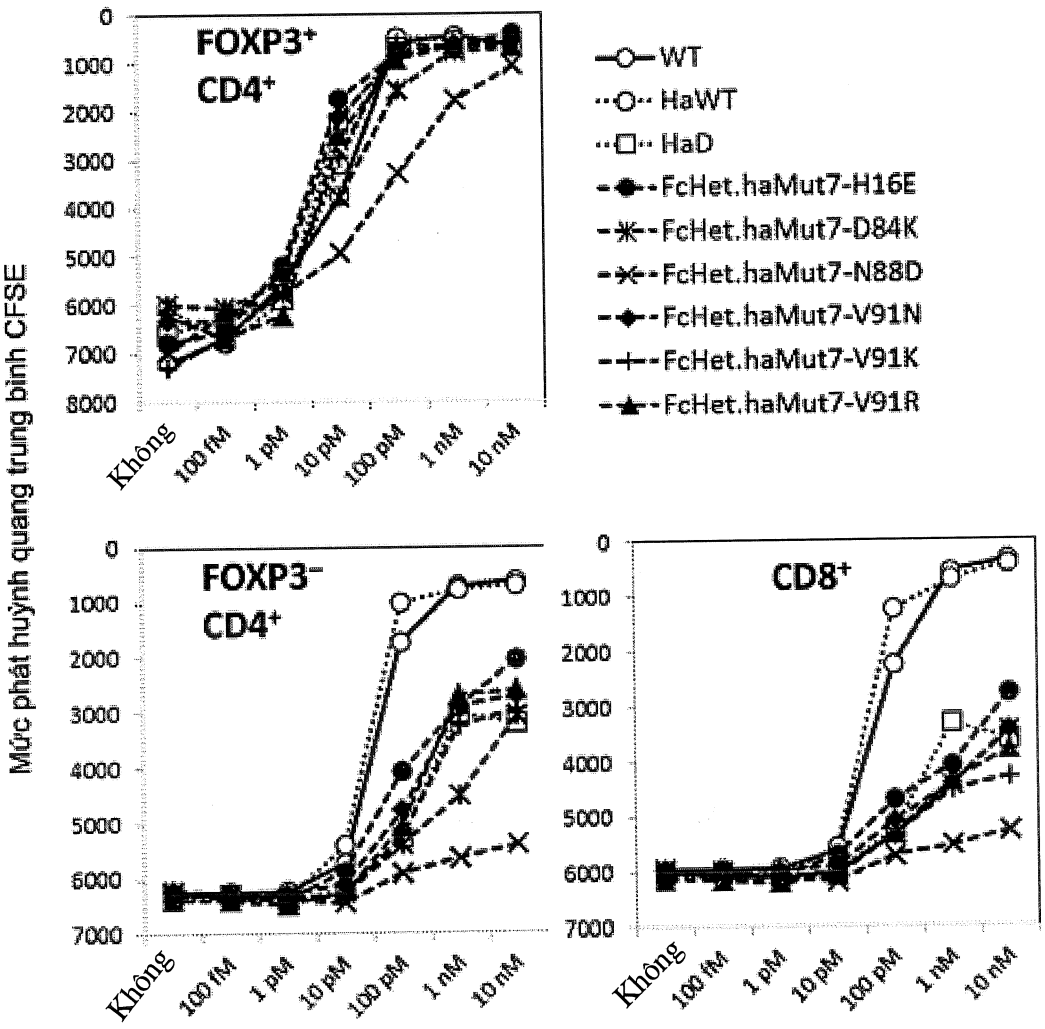

Mức phát huỳnh quang trung bình CFSE
FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
CD8+
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
Không
100 fM
1 pM
10 pM
100 pM
1 nM
10 nM

FIG.3

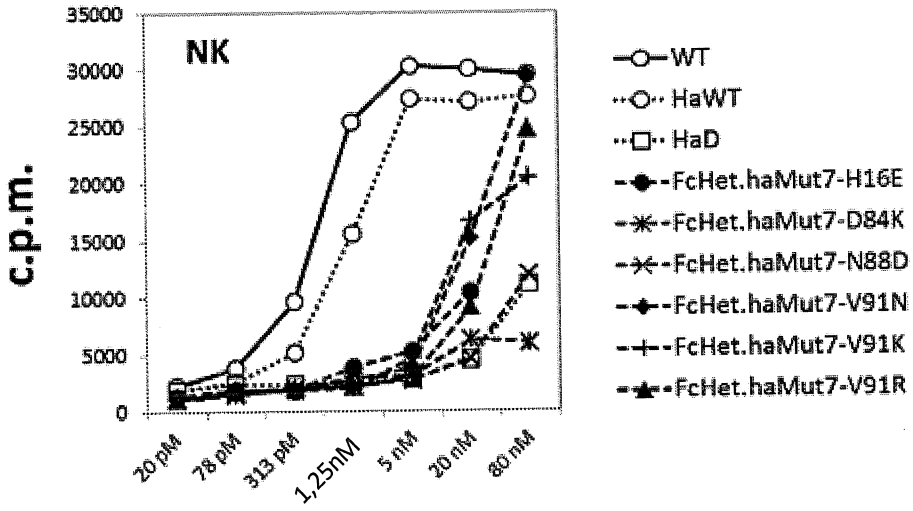

NK
c.p.m.
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20 pM
78 pM
313 pM
1,25nM
5 nM
20 nM
80 nM
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R

FIG. 4

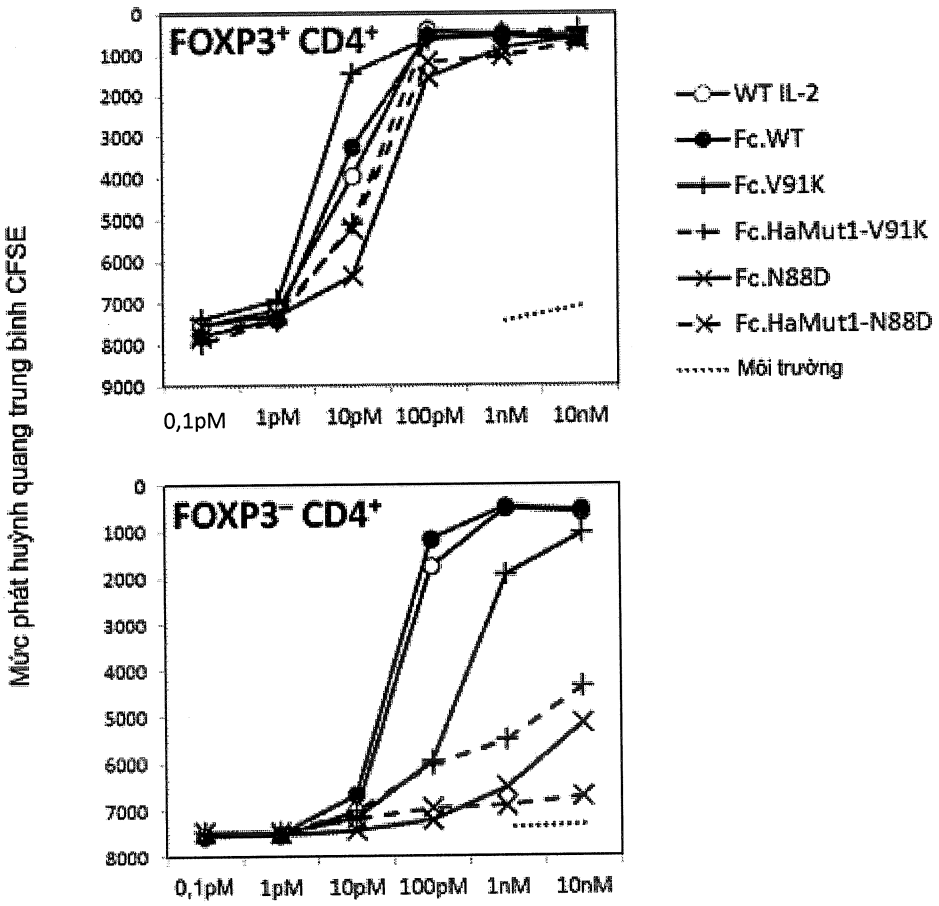

FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
Mức phát huỳnh quang trung bình CFSE
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
0,1pM
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D
Môi trường

FIG.5

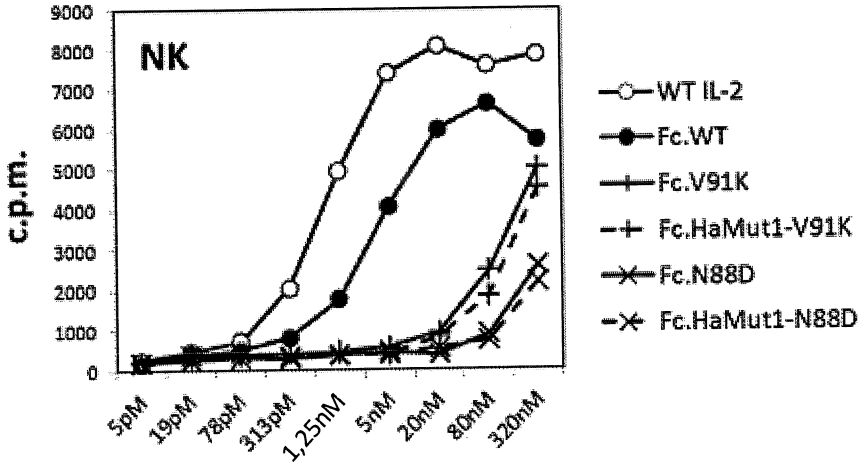

NK
c.p.m.
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5pM
19pM
78pM
313pM
1,25nM
5nM
20nM
80nM
320nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D

FIG. 6

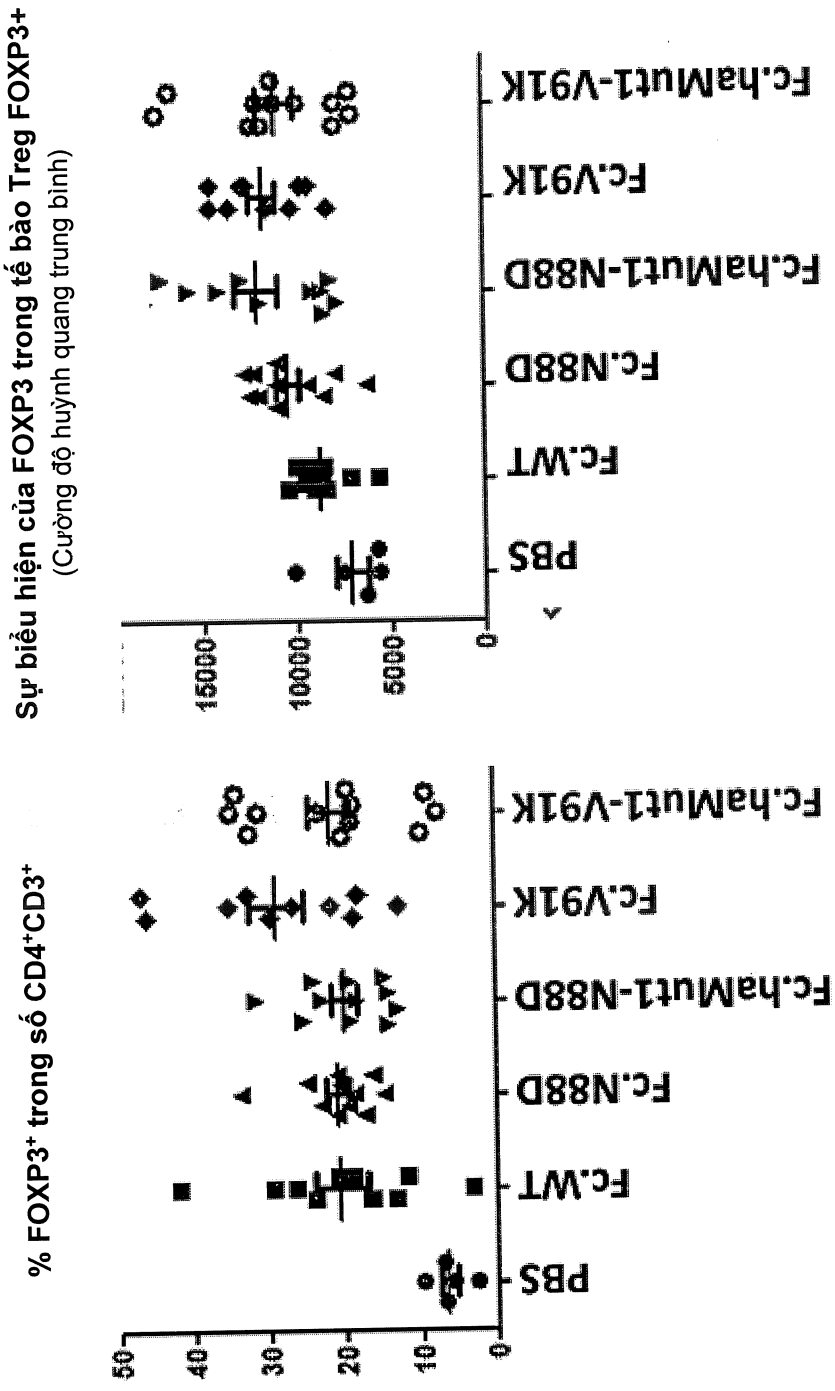

Sự biểu hiện của FOXP3 trong tế bào Treg FOXP3+
(Cường độ huỳnh quang trung bình)
15000
10000
5000
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
% FOXP3+ trong số CD4+CD3+
50
40
30
20
10
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

FIG.7A

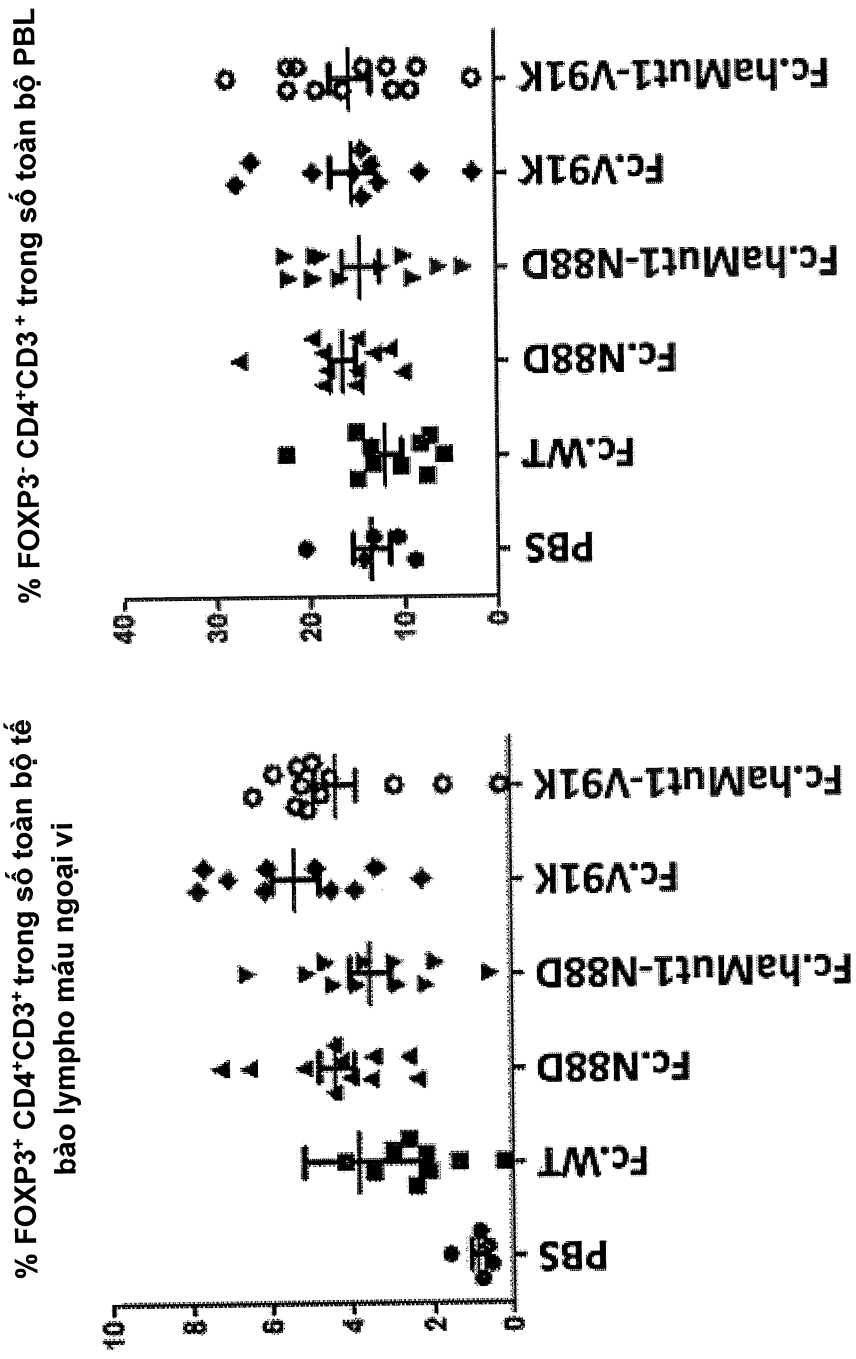
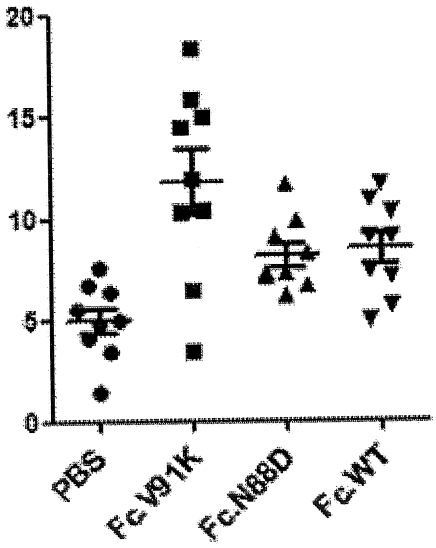

% FOXP3- CD4+CD3+ trong số toàn bộ PBL
40
30
20
10
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
% FOXP3+ CD4+CD3+ trong số toàn bộ tế bào lympho máu ngoại vi
10
8
6
4
2
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

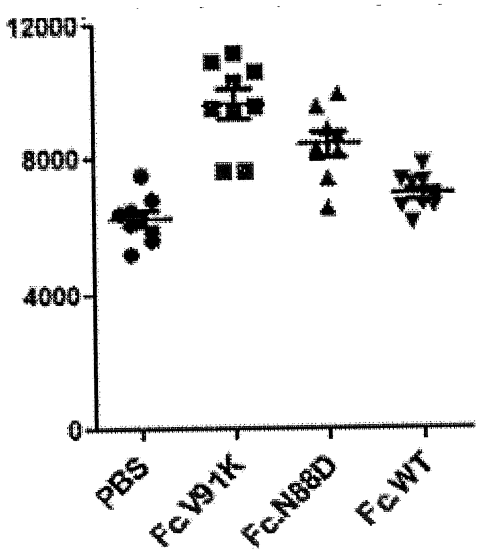
FIG.7B

FIG. 8

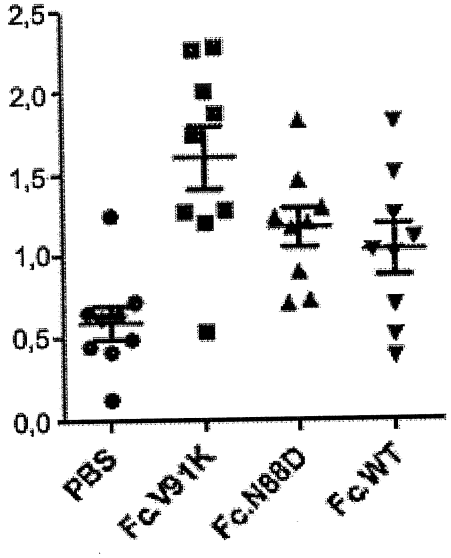
% FOXP3+ trong số CD4+CD3+



Sự biểu hiện của FOXP3 ở tế bào Treg FOXP3+
(Cường độ huỳnh quang trung bình)



% % FOXP3+ CD4+CD3+ trong số toàn bộ PBL



% % FOXP3- CD4+CD3+ trong số toàn bộ PBL

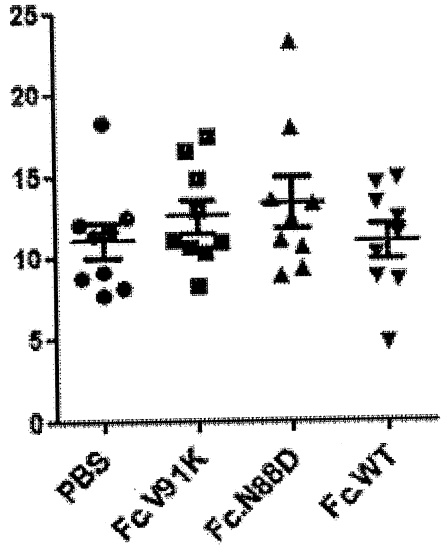


FIG. 9A

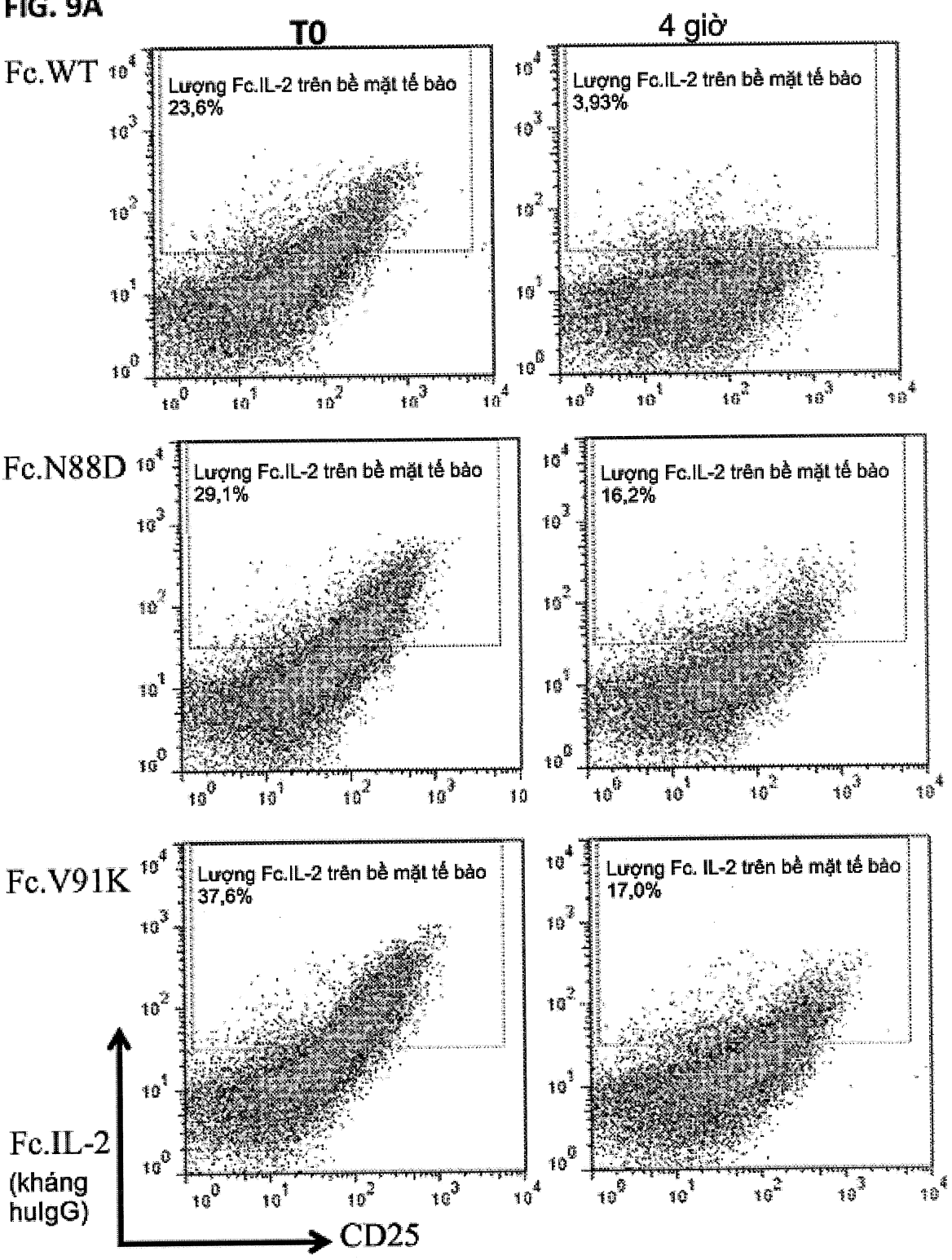

Cổng CD3+ CD4+
T0
4 giờ
Fc.WT
Lượng Fc.IL-2 trên bề mặt tế bào
23,6%
Lượng Fc.IL-2 trên bề mặt tế bào
3,93%
Fc.N88D
Lượng Fc.IL-2 trên bề mặt tế bào
29,1%
Lượng Fc.IL-2 trên bề mặt tế bào
16,2%
Fc.V91K
Lượng Fc.IL-2 trên bề mặt tế bào
37,6%
Lượng Fc. IL-2 trên bề mặt tế bào
17,0%
Fc.IL-2
(kháng
hulgG)
CD25

FIG.9B

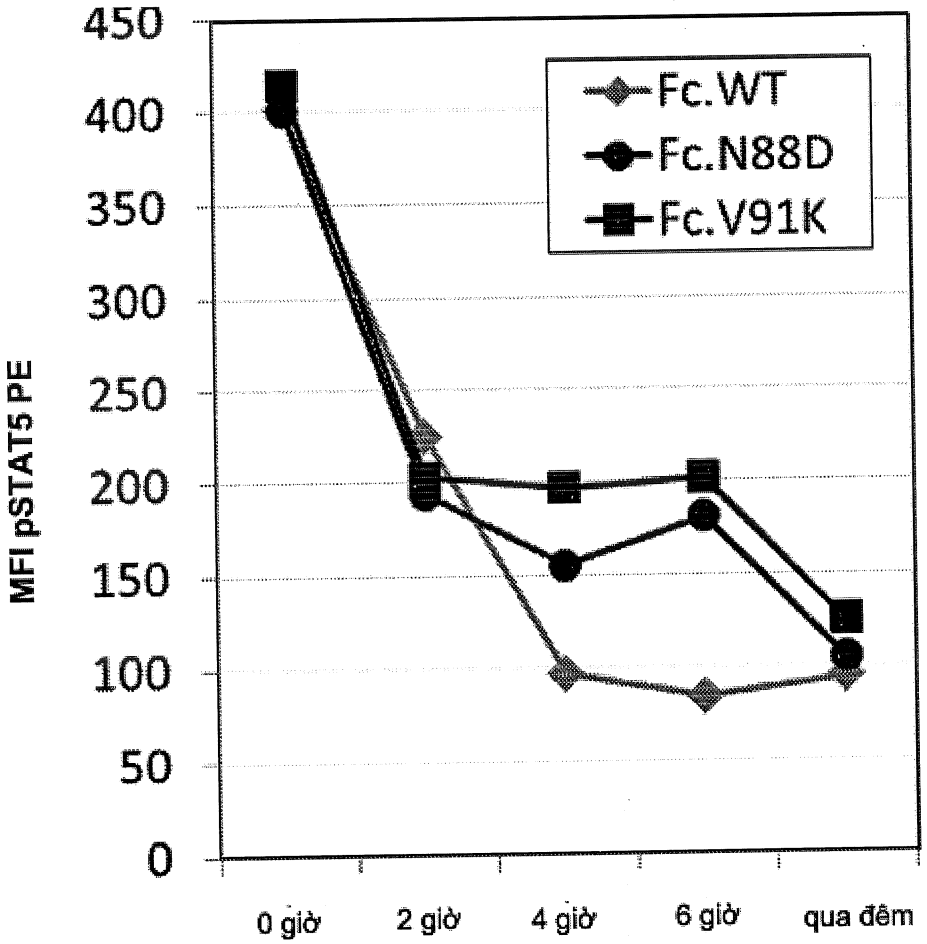
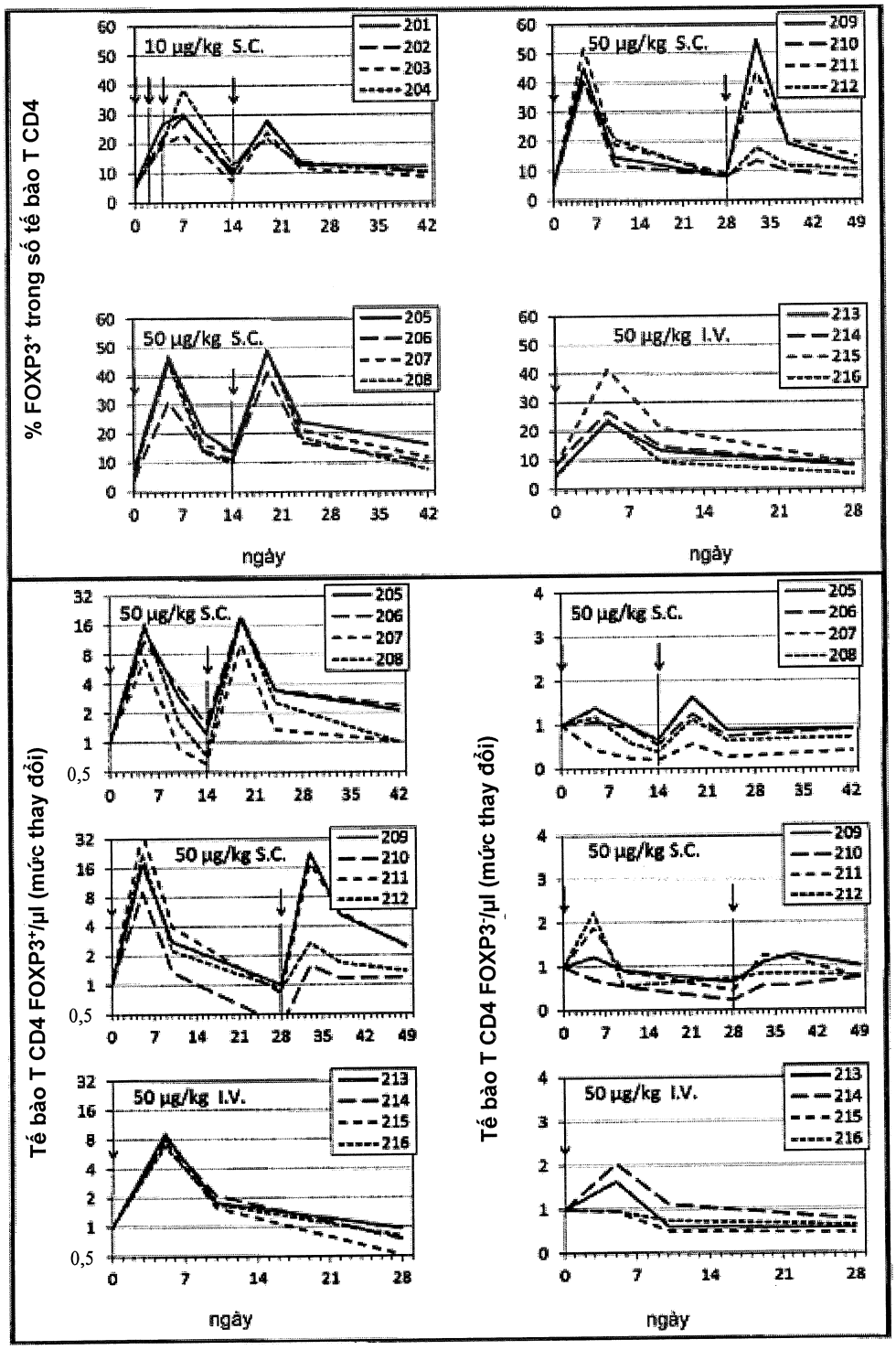

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
MFI pSTAT5 PE
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.V91K
0 giờ
2 giờ
4 giờ
6 giờ
qua đêm

FIG.10A



13/111

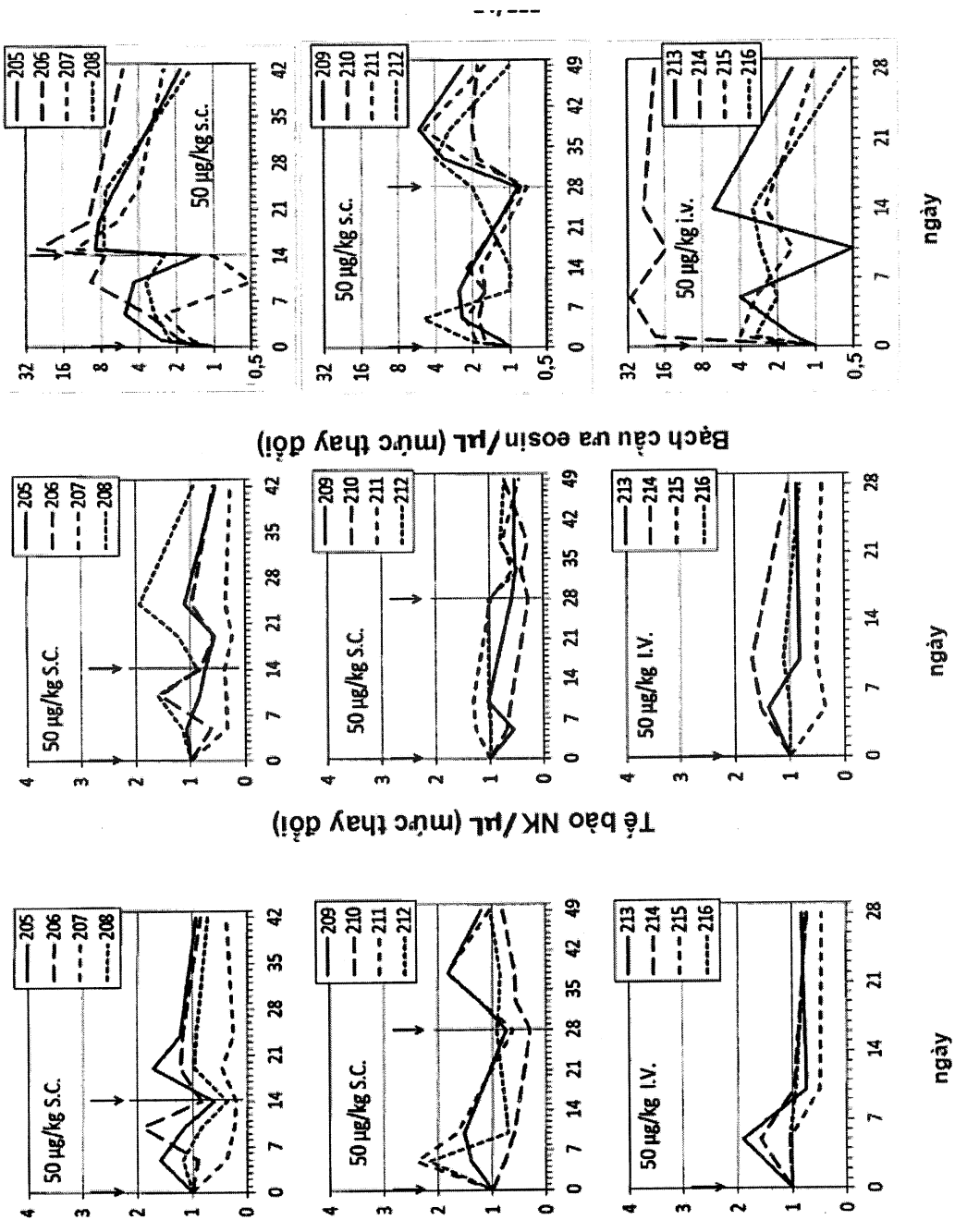

Tế bào T CD8 FOXP3-/µL (mức thay đổi)
Tế bào NK /µL (mức thay đổi)
Bạch cầu ưa eosin /µL (mức thay đổi)
50 µg/kg S.C.
50 µg/kg I.V.
50 µg/kg s.c.
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
ngày

FIG.10B

FIG.11A

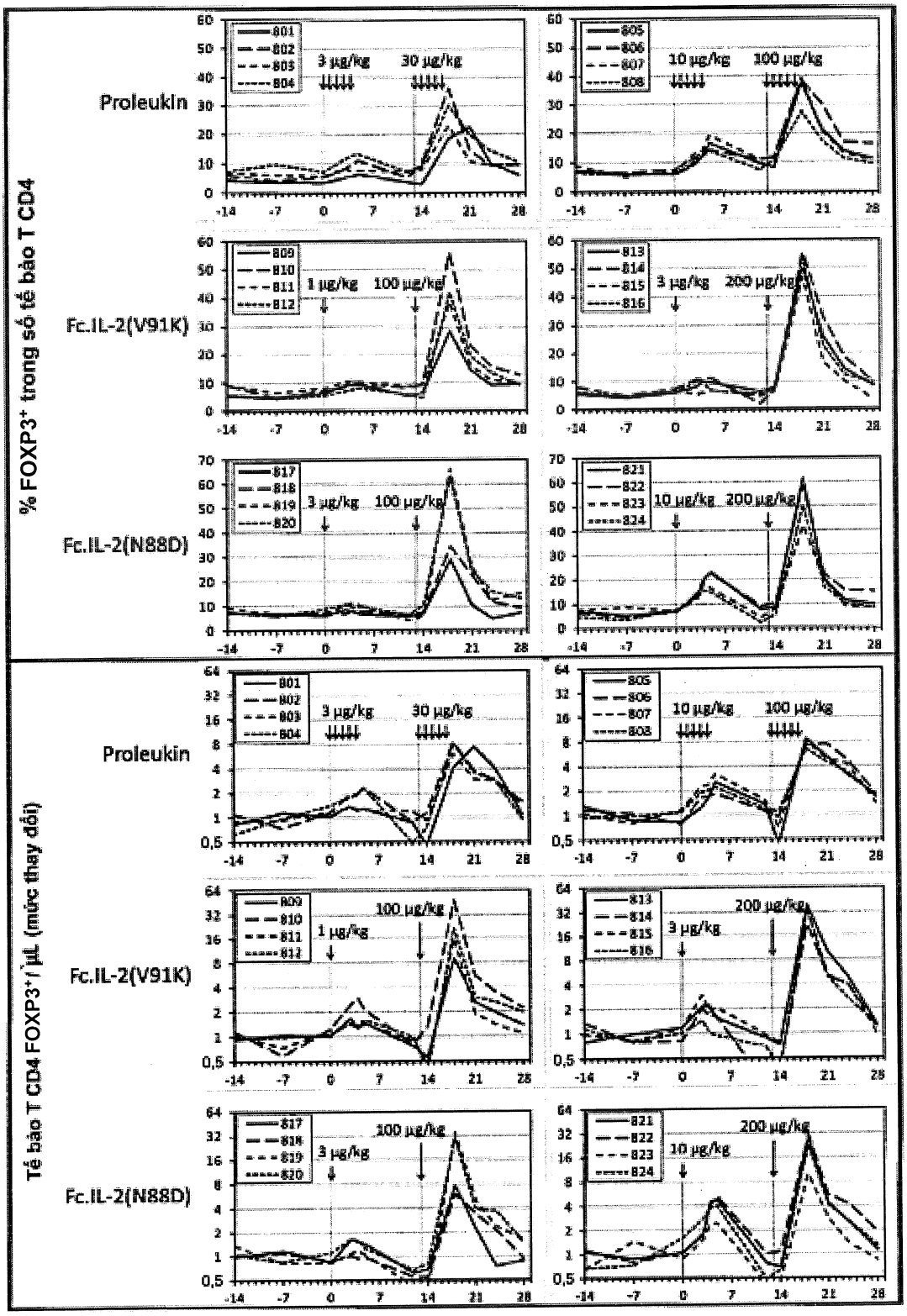
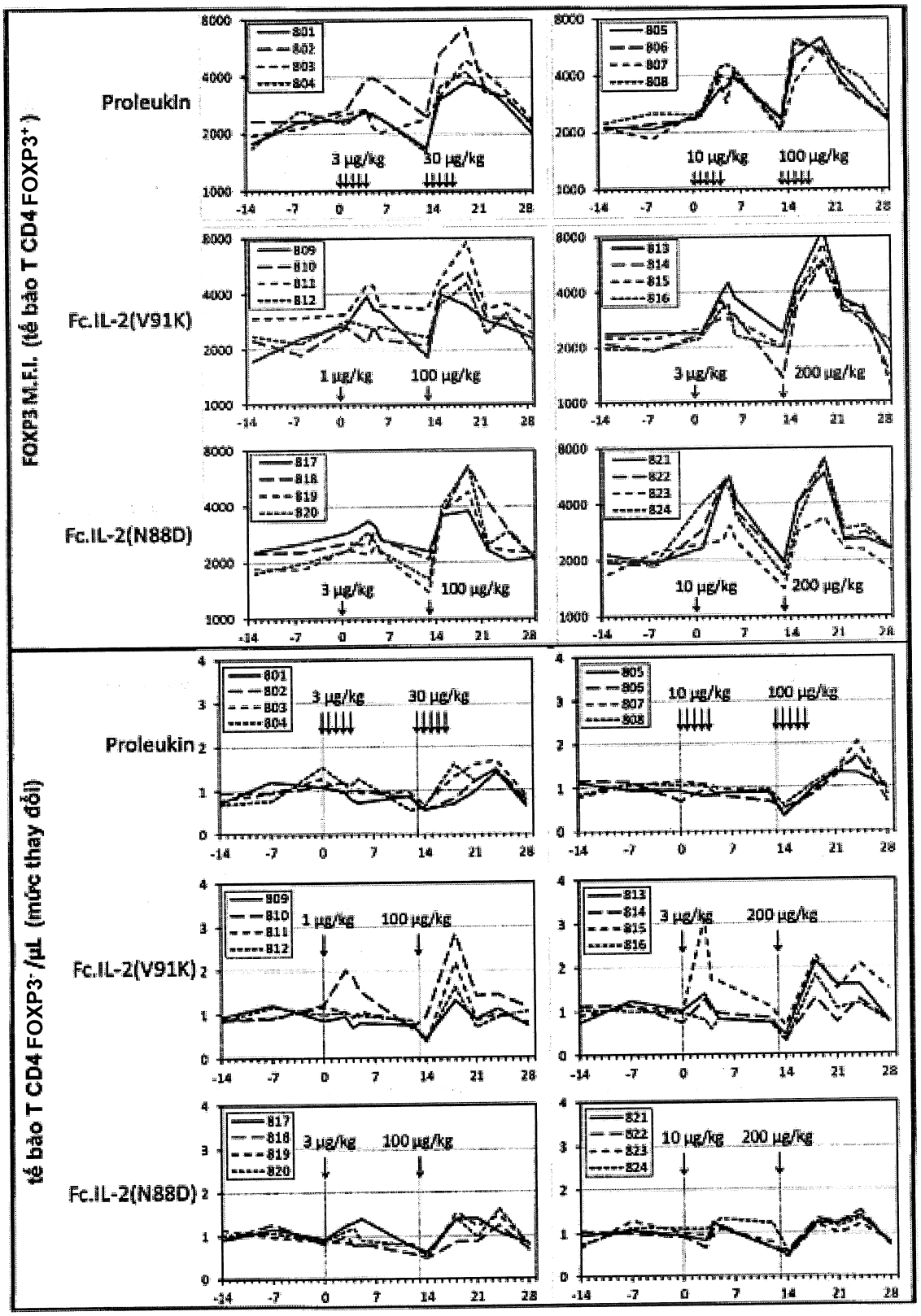
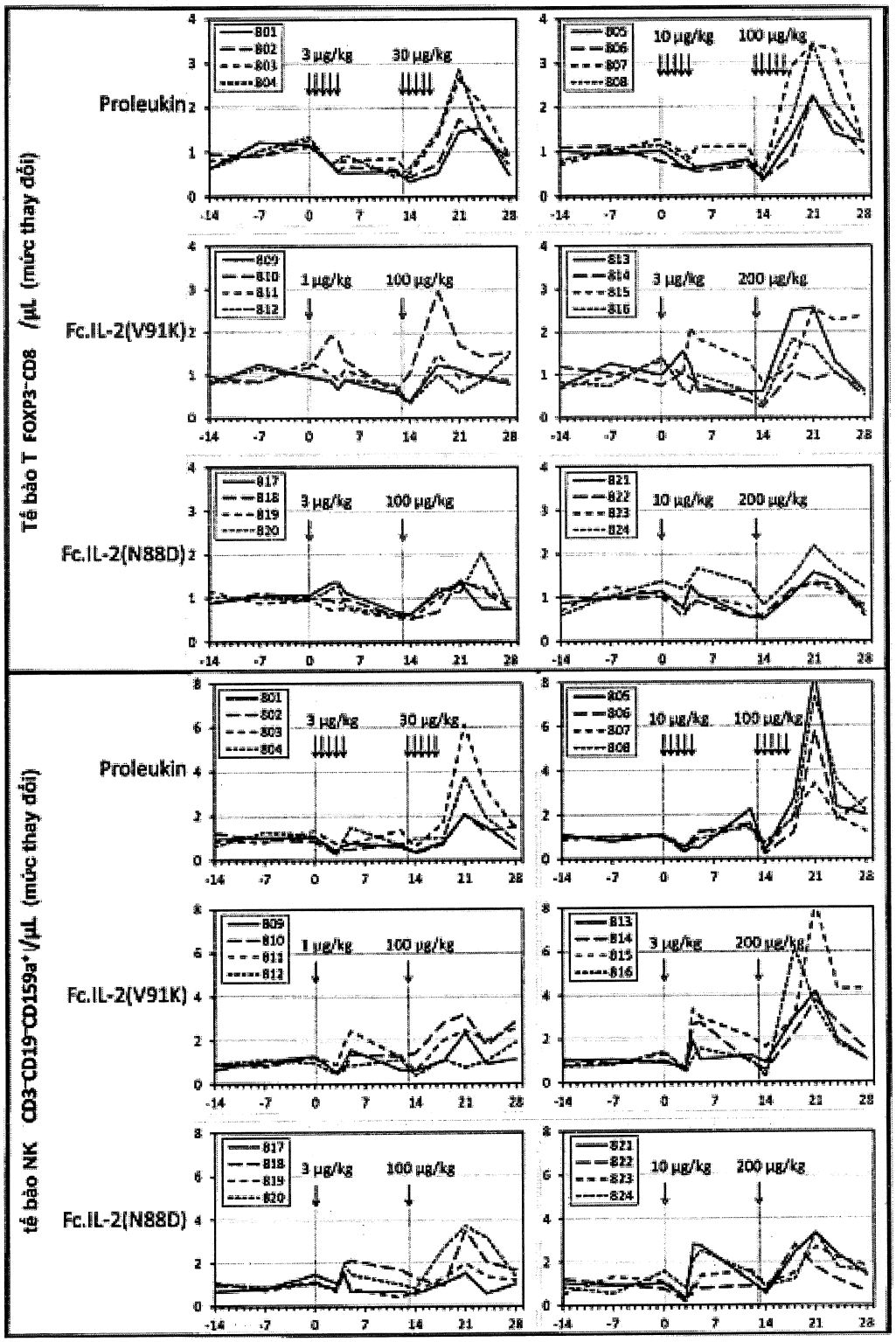

% FOXP3+ trong số tế bào T CD4
Tế bào T CD4 FOXP3+/ µL (mức thay đổi)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg

FIG.11B



16/111

FIG.11C



17/111

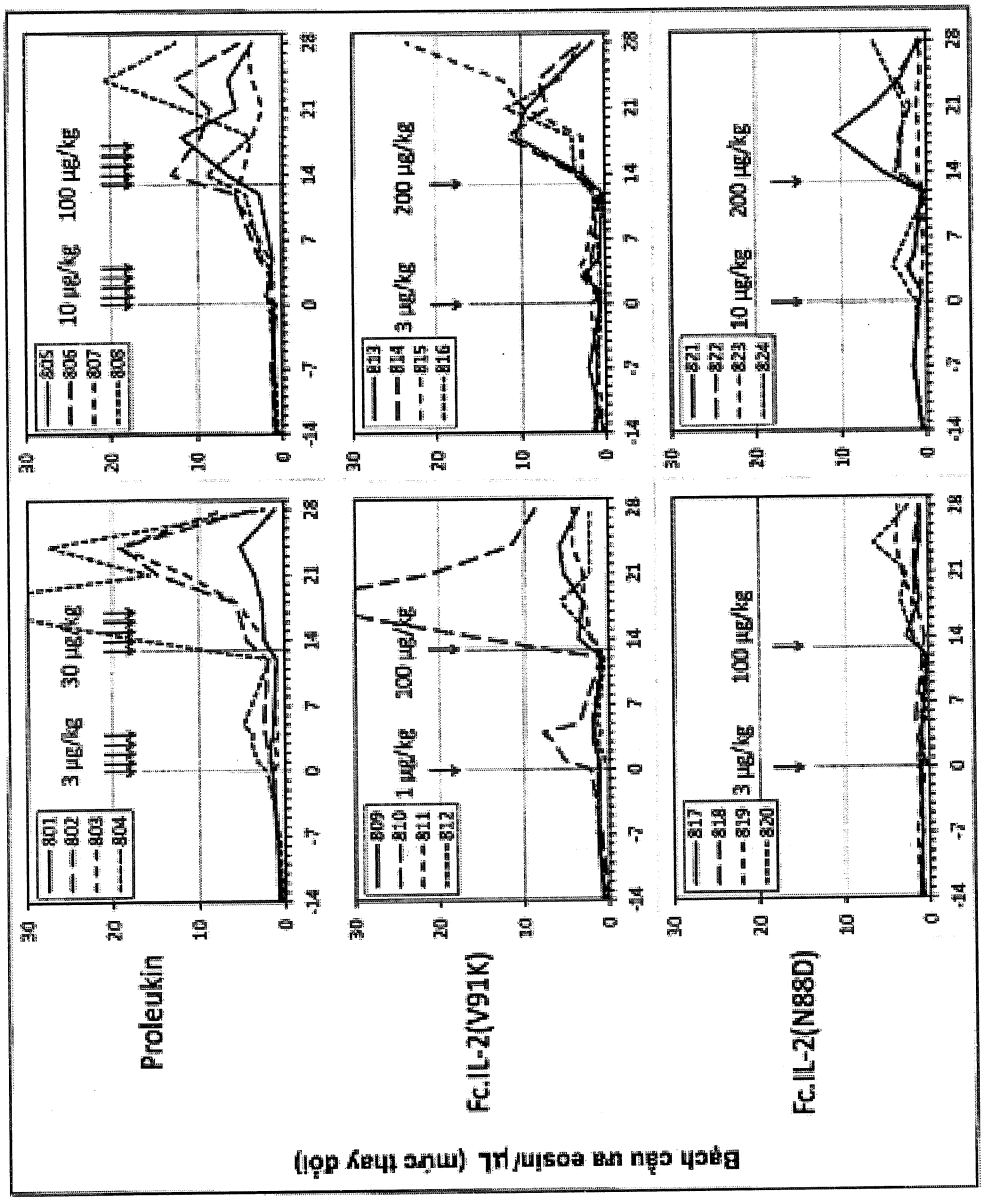

Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
Bạch cầu ưa eosin/ µL (mức thay đổi)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg

FIG.11D

19/111

FIG.11E

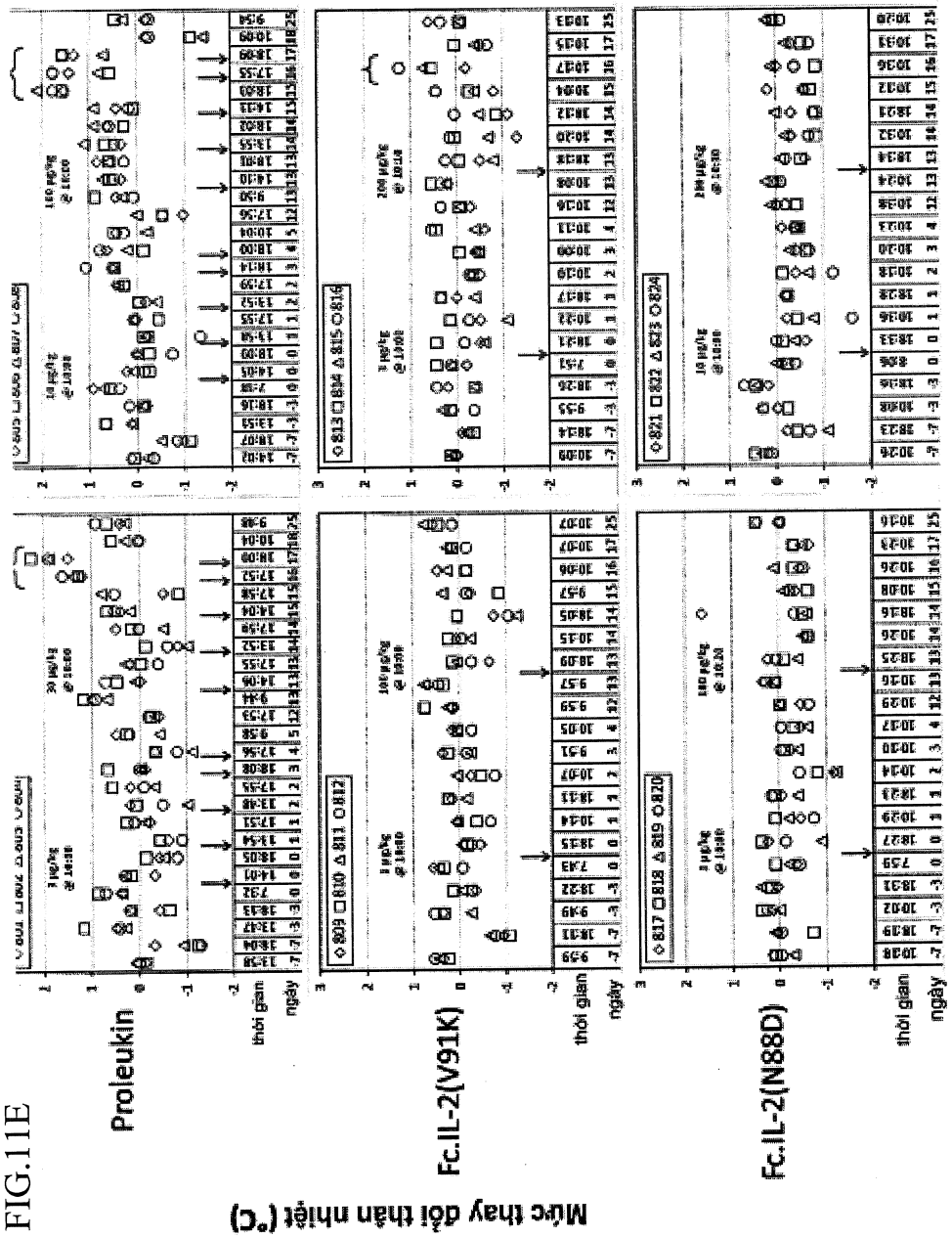
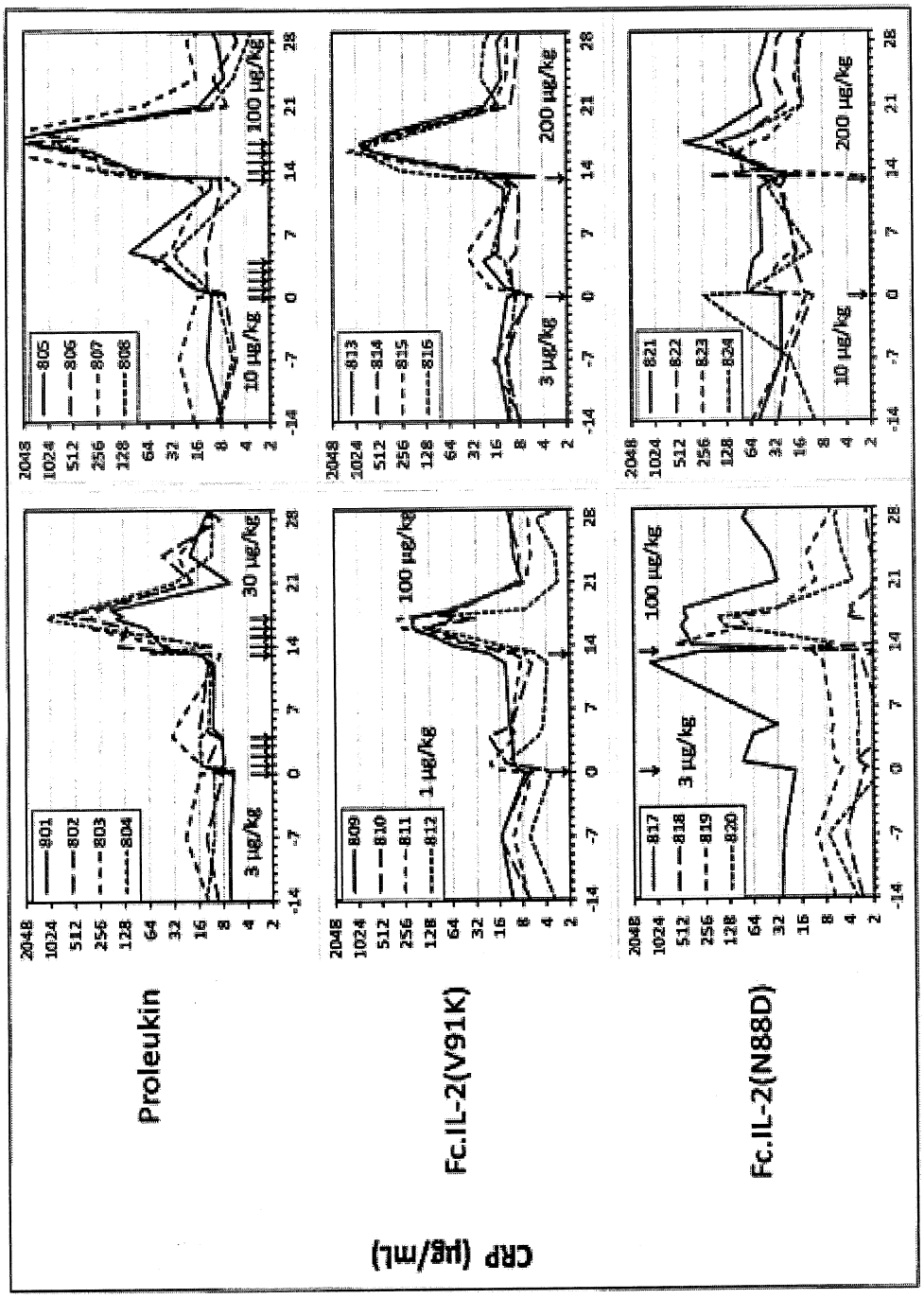
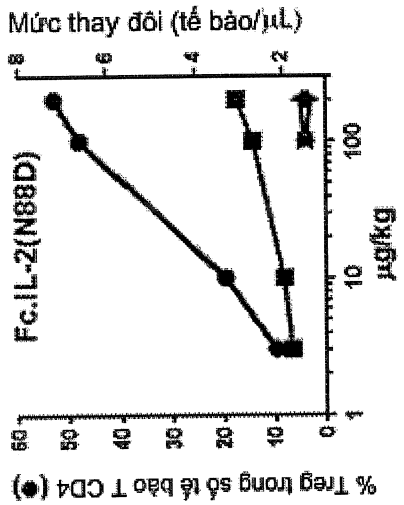
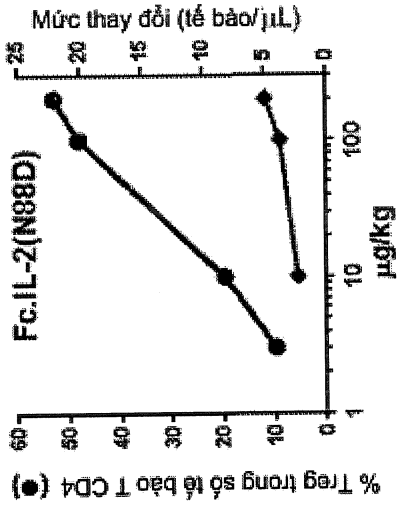
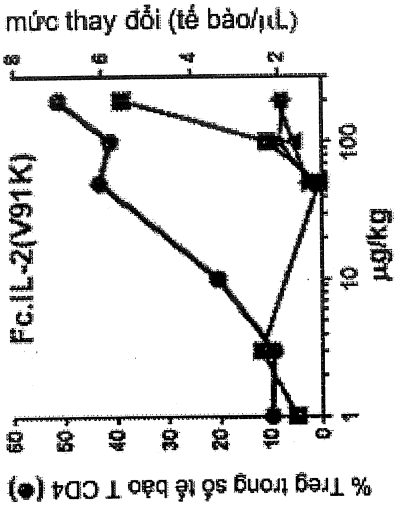


FIG.11F


CRP (μg/mL)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
3 μg/kg
30 μg/kg
10 μg/kg
100 μg/kg
1 μg/kg
3 μg/kg
100 μg/kg
200 μg/kg
10 μg/kg
200 μg/kg







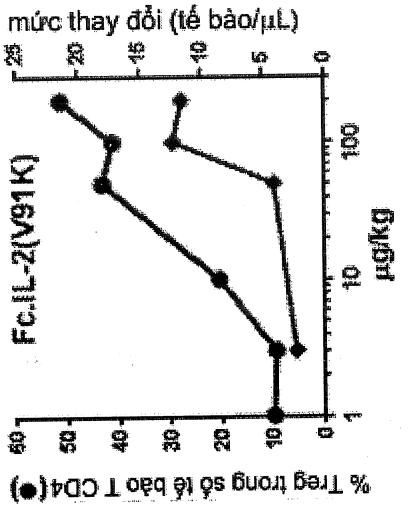


FIG.12A

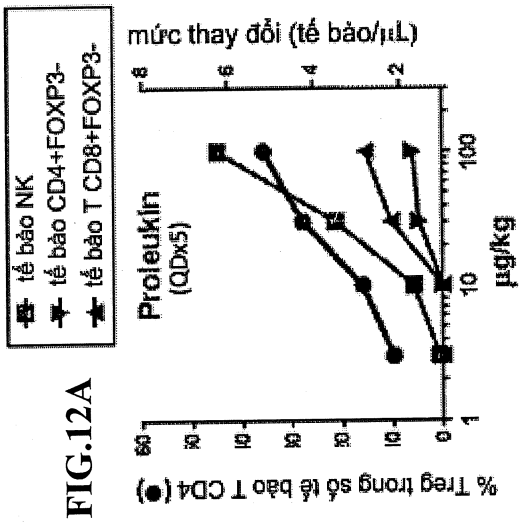
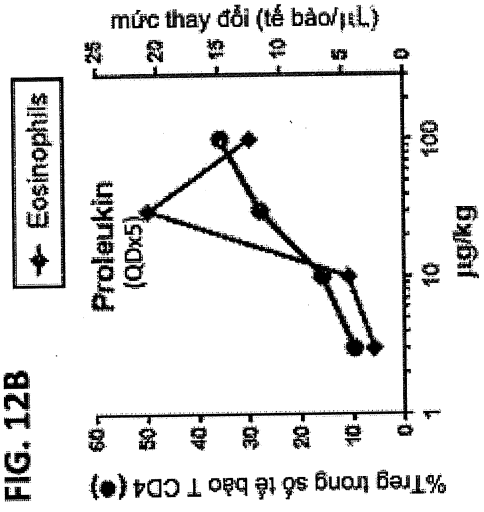


FIG. 12B



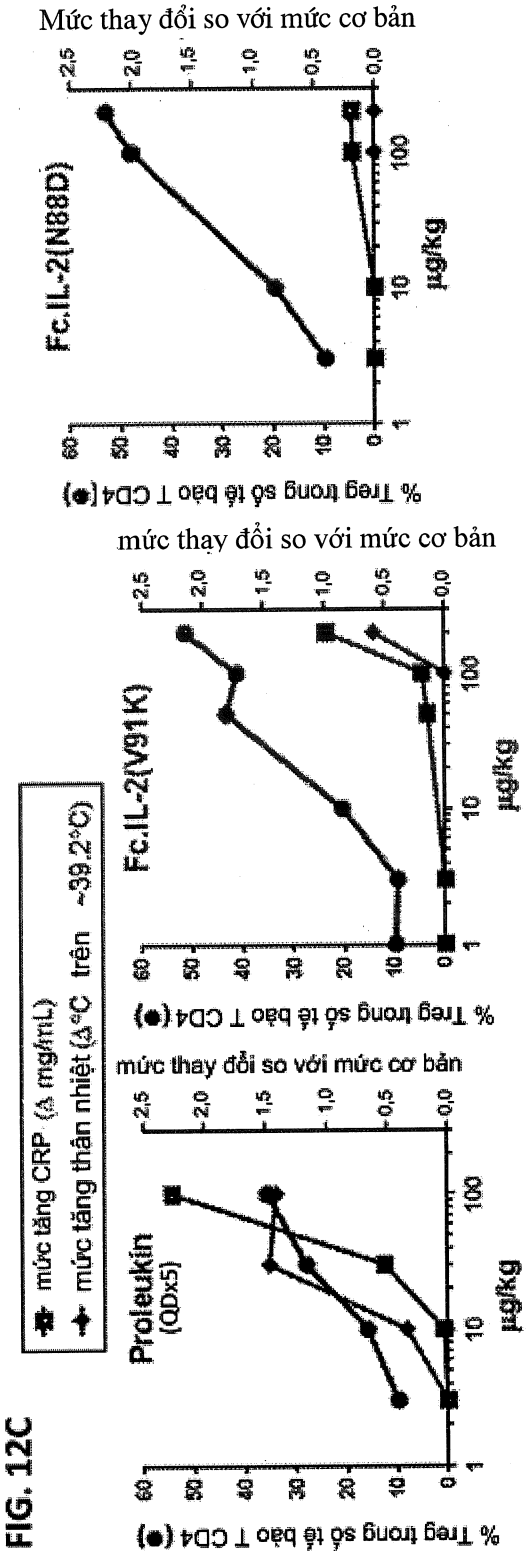


FIG. 12C

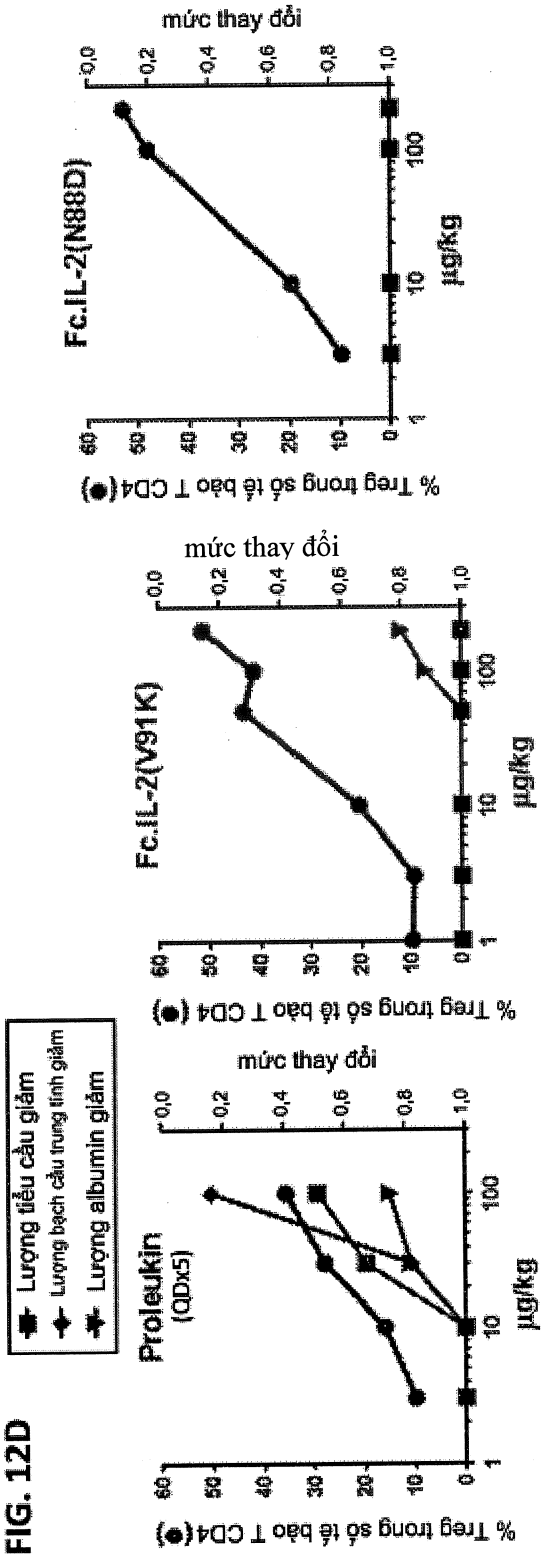


FIG. 12D

FIG. 13

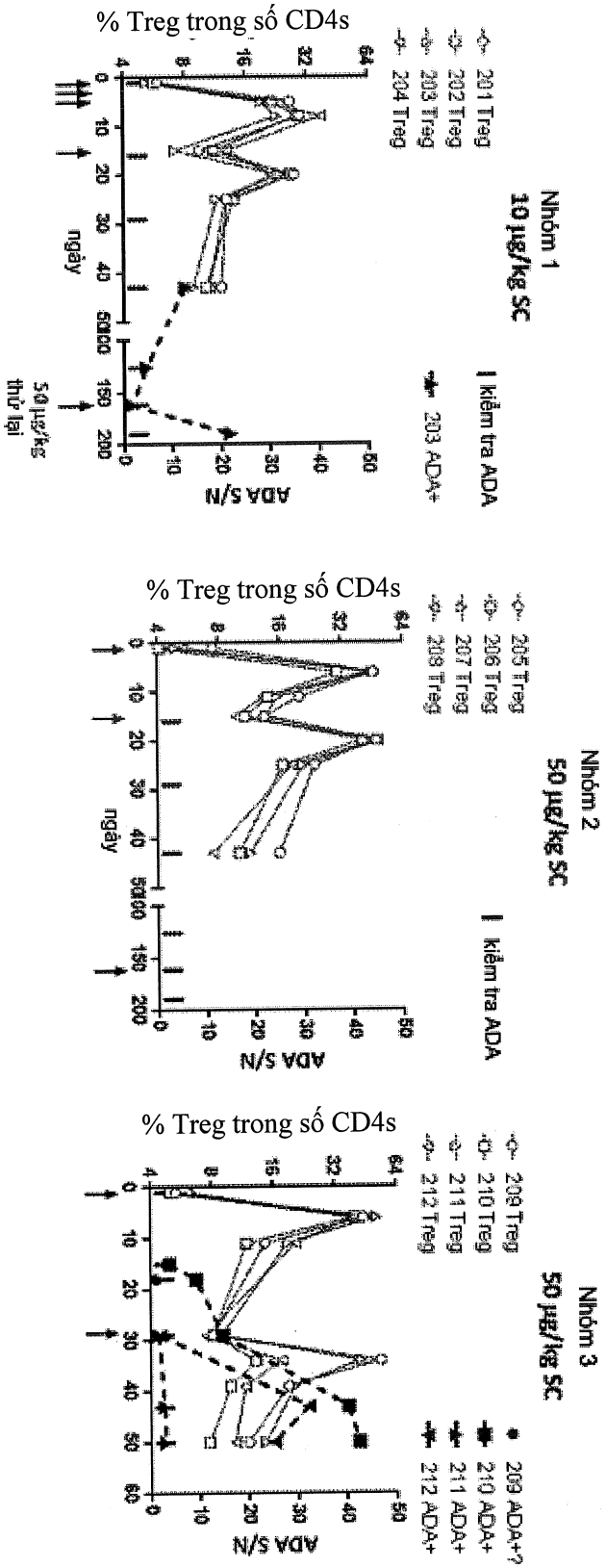
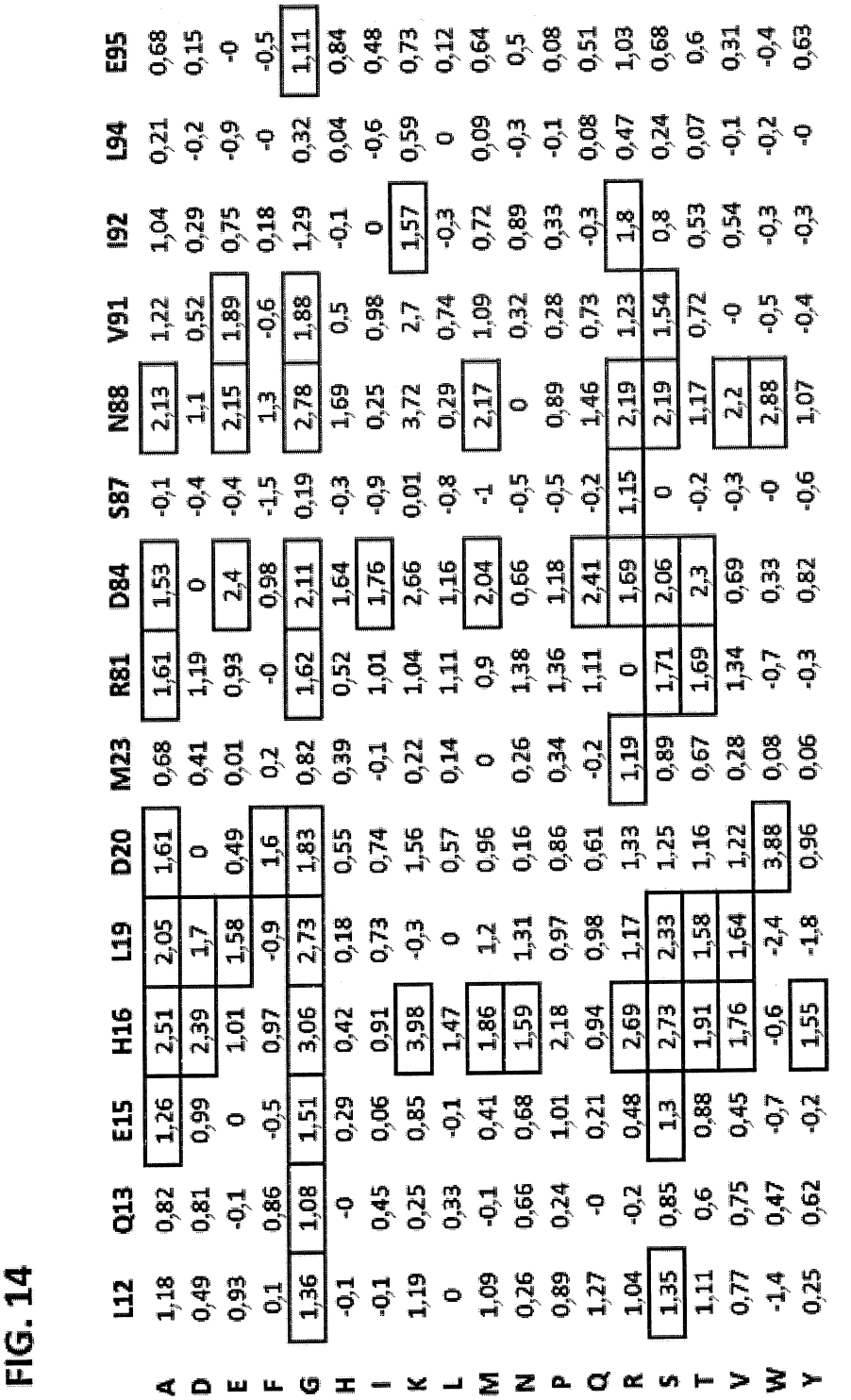

% Treg trong số CD4s
Nhóm 1
10 µg/kg SC
201 Treg
202 Treg
203 Treg
204 Treg
kiểm tra ADA
203 ADA+
ADA S/N
ngày
5.0 µg/kg thử lại
% Treg trong số CD4s
Nhóm 2
50 µg/kg SC
205 Treg
206 Treg
207 Treg
208 Treg
kiểm tra ADA
ADA S/N
ngày
% Treg trong số CD4s
Nhóm 3
50 µg/kg SC
209 Treg
210 Treg
211 Treg
212 Treg
209 ADA+?
210 ADA+
211 ADA+
212 ADA+
ADA S/N

FIG. 14



	L12	Q13	E15	H16	L19	D20	M23	R81	D84	S87	N88	V91	I92	L94	E95
A	1,18	0,82	1,26	2,51	2,05	1,61	0,68	1,61	1,53	-0,1	2,13	1,22	1,04	0,21	0,68
D	0,49	0,81	0,99	2,39	1,7	0	0,41	1,19	0	-0,4	1,1	0,52	0,29	-0,2	0,15
E	0,93	-0,1	0	1,01	1,58	0,49	0,01	0,93	2,4	-0,4	2,15	1,89	0,75	-0,9	-0
F	0,1	0,86	-0,5	0,97	-0,9	1,6	0,2	-0	0,98	-1,5	1,3	-0,6	0,18	-0	-0,5
G	1,36	1,08	1,51	3,06	2,73	1,83	0,82	1,62	2,11	0,19	2,78	1,88	1,29	0,32	1,11
H	-0,1	-0	0,29	0,42	0,18	0,55	0,39	0,52	1,64	-0,3	1,69	0,5	-0,1	0,04	0,84
I	-0,1	0,45	0,06	0,91	0,73	0,74	-0,1	1,01	1,76	-0,9	0,25	0,98	0	-0,6	0,48
K	1,19	0,25	0,85	3,98	-0,3	1,56	0,22	1,04	2,66	0,01	3,72	2,7	1,57	0,59	0,73
L	0	0,33	-0,1	1,47	0	0,57	0,14	1,11	1,16	-0,8	0,29	0,74	-0,3	0	0,12
M	1,09	-0,1	0,41	1,86	1,2	0,96	0	0,9	2,04	-1	2,17	1,09	0,72	0,09	0,64
N	0,26	0,66	0,68	1,59	1,31	0,16	0,26	1,38	0,66	-0,5	0	0,32	0,89	-0,3	0,5
P	0,89	0,24	1,01	2,18	0,97	0,86	0,34	1,36	1,18	-0,5	0,89	0,28	0,33	-0,1	0,08
Q	1,27	-0	0,21	0,94	0,98	0,61	-0,2	1,11	2,41	-0,2	1,46	0,73	-0,3	0,08	0,51
R	1,04	-0,2	0,48	2,69	1,17	1,33	1,19	0	1,69	1,15	2,19	1,23	1,8	0,47	1,03
S	1,35	0,85	1,3	2,73	2,33	1,25	0,89	1,71	2,06	0	2,19	1,54	0,8	0,24	0,68
T	1,11	0,6	0,88	1,91	1,58	1,16	0,67	1,69	2,3	-0,2	1,17	0,72	0,53	0,07	0,6
V	0,77	0,75	0,45	1,76	1,64	1,22	0,28	1,34	0,69	-0,3	2,2	-0	0,54	-0,1	0,31
W	-1,4	0,47	-0,7	-0,6	-2,4	3,88	0,08	-0,7	0,33	-0	2,88	-0,5	-0,3	-0,2	-0,4
Y	0,25	0,62	-0,2	1,55	-1,8	0,96	0,06	-0,3	0,82	-0,6	1,07	-0,4	-0,3	-0	0,63

FIG. 15

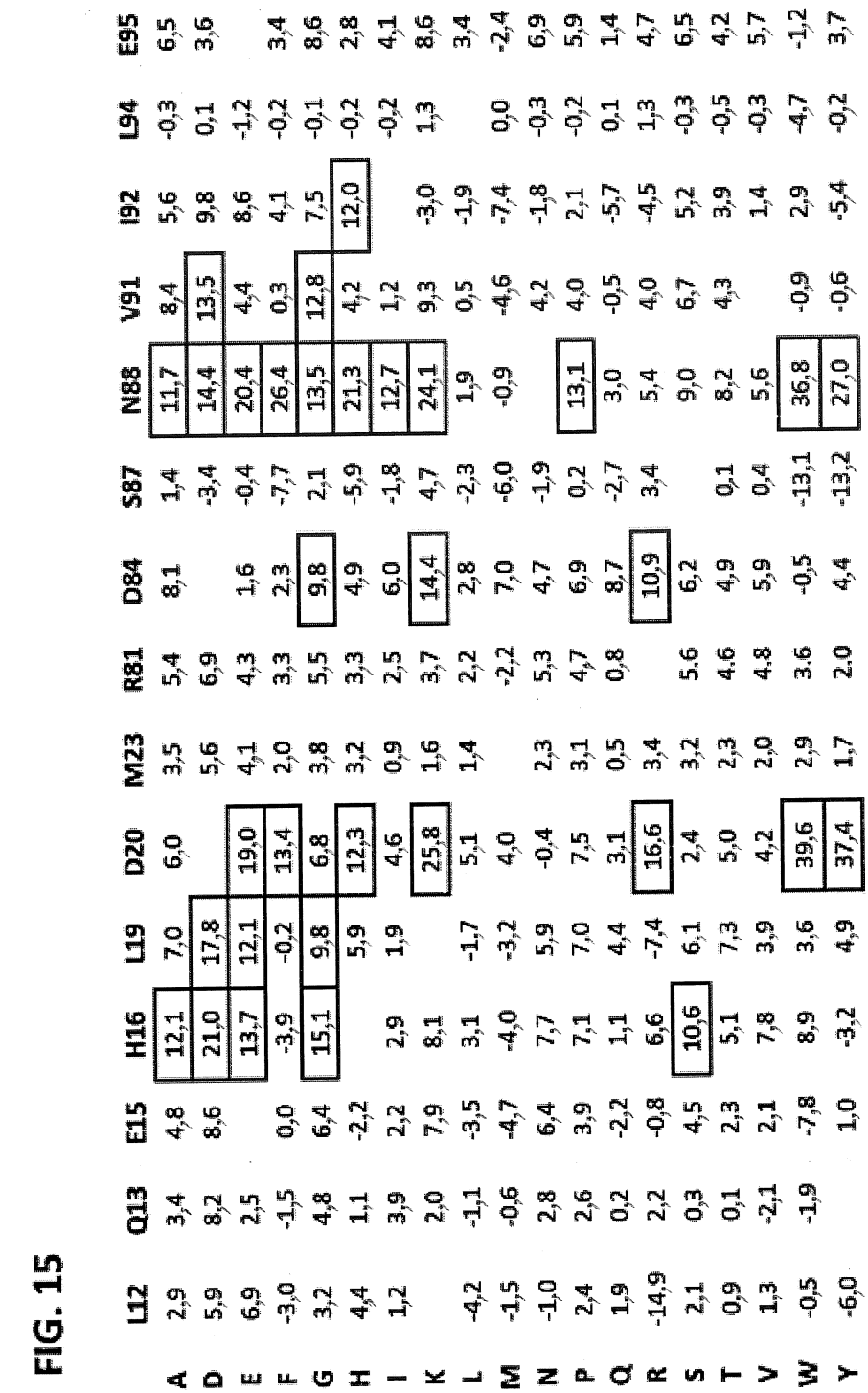
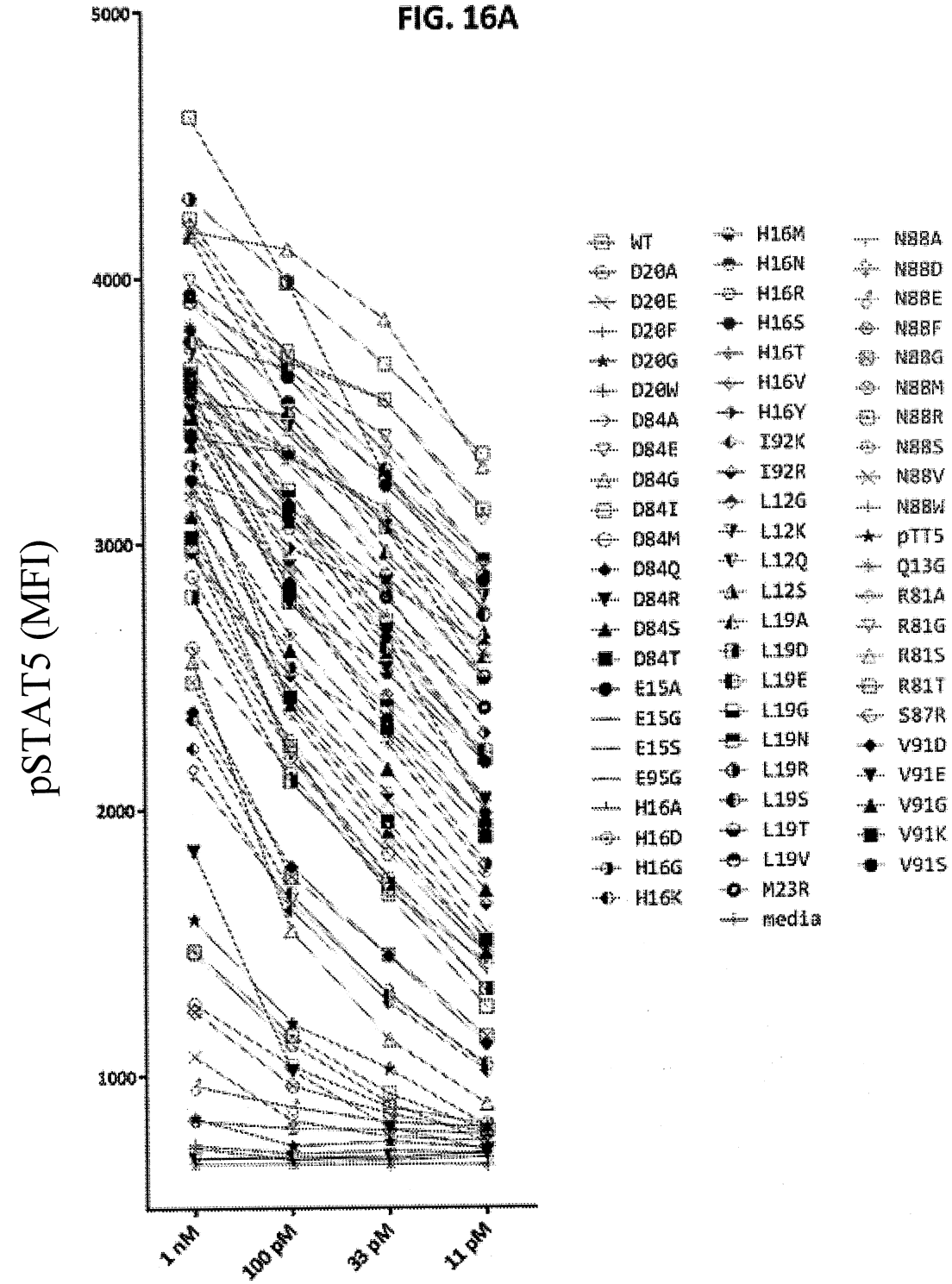
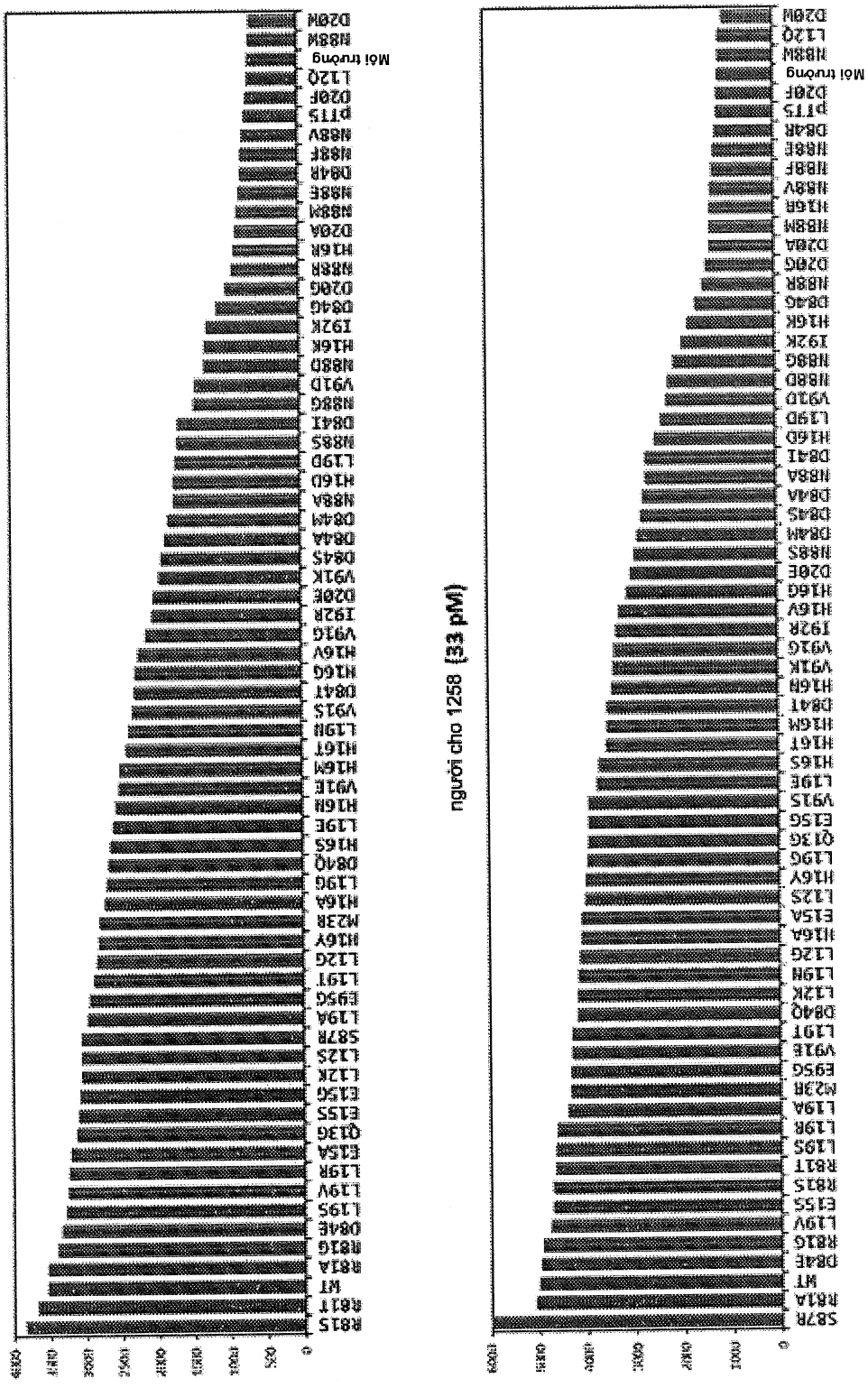

L12 Q13 E15 H16 L19 D20 M23 R81 D84 S87 N88 V91 I92 L94 E95
A 2,9 3,4 4,8 12,1 7,0 6,0 3,5 5,4 8,1 1,4 11,7 8,4 5,6 -0,3 6,5
D 5,9 8,2 8,6 21,0 17,8 5,6 6,9 -3,4 14,4 13,5 9,8 0,1 3,6
E 6,9 2,5 13,7 12,1 19,0 4,1 4,3 1,6 -0,4 20,4 4,4 8,6 -1,2
F -3,0 -1,5 0,0 -3,9 -0,2 13,4 2,0 3,3 2,3 -7,7 26,4 0,3 4,1 -0,2 3,4
G 3,2 4,8 6,4 15,1 9,8 6,8 3,8 5,5 9,8 2,1 13,5 12,8 7,5 -0,1 8,6
H 4,4 1,1 -2,2 5,9 12,3 3,2 3,3 4,9 -5,9 21,3 4,2 12,0 -0,2 2,8
I 1,2 3,9 2,2 2,9 1,9 4,6 0,9 2,5 6,0 -1,8 12,7 1,2 -0,2 4,1
K 2,0 7,9 8,1 25,8 1,6 3,7 14,4 4,7 -2,3 24,1 9,3 -3,0 1,3 8,6
L -4,2 -1,1 -3,5 3,1 -1,7 5,1 1,4 2,2 2,8 -2,3 1,9 0,5 -1,9 3,4
M -1,5 -0,6 -4,7 -4,0 -3,2 4,0 -2,2 7,0 -6,0 -0,9 -4,6 -7,4 0,0 -2,4
N -1,0 2,8 6,4 7,7 5,9 -0,4 2,3 5,3 4,7 -1,9 4,2 -1,8 -0,3 6,9
P 2,4 2,6 3,9 7,1 7,0 7,5 3,1 4,7 6,9 0,2 13,1 4,0 2,1 -0,2 5,9
Q 1,9 0,2 -2,2 1,1 4,4 3,1 0,5 0,8 8,7 -2,7 3,0 -0,5 -5,7 0,1 1,4
R -14,9 2,2 -0,8 6,6 -7,4 16,6 3,4 10,9 3,4 5,4 4,0 -4,5 1,3 4,7
S 2,1 0,3 4,5 10,6 6,1 2,4 3,2 5,6 6,2 9,0 6,7 5,2 -0,3 6,5
T 0,9 0,1 2,3 5,1 7,3 5,0 2,3 4.6 4,9 0,1 8,2 4,3 3,9 -0,5 4,2
V 1,3 -2,1 2,1 7,8 3,9 4,2 2,0 4.8 5,9 0,4 5,6 1,4 -0,3 5,7
W -0,5 -1,9 -7,8 8,9 3,6 39,6 2,9 3.6 -0,5 -13,1 36,8 -0,9 2,9 -4,7 -1,2
Y -6,0 1,0 -3,2 4,9 37,4 1,7 2.0 4,4 -13,2 27,0 -0,6 -5,4 -0,2 3,7

FIG. 16A


pSTAT5 (MFI)
5000
4000
3000
2000
1000
1 nM
100 pM
33 pM
11 pM
WT
D20A
D20E
D20F
D20G
D20W
D84A
D84E
D84G
D84I
D84M
D84Q
D84R
D84S
D84T
E15A
E15G
E15S
E95G
H16A
H16D
H16G
H16K
H16M
H16N
H16R
H16S
H16T
H16V
H16Y
I92K
I92R
L12G
L12K
L12Q
L12S
L19A
L19D
L19E
L19G
L19N
L19R
L19S
L19T
L19V
M23R
media
N88A
N88D
N88E
N88F
N88G
N88M
N88R
N88S
N88V
N88W
pTT5
Q13G
R81A
R81G
R81S
R81T
S87R
V91D
V91E
V91G
V91K
V91S

27/111

FIG.16B



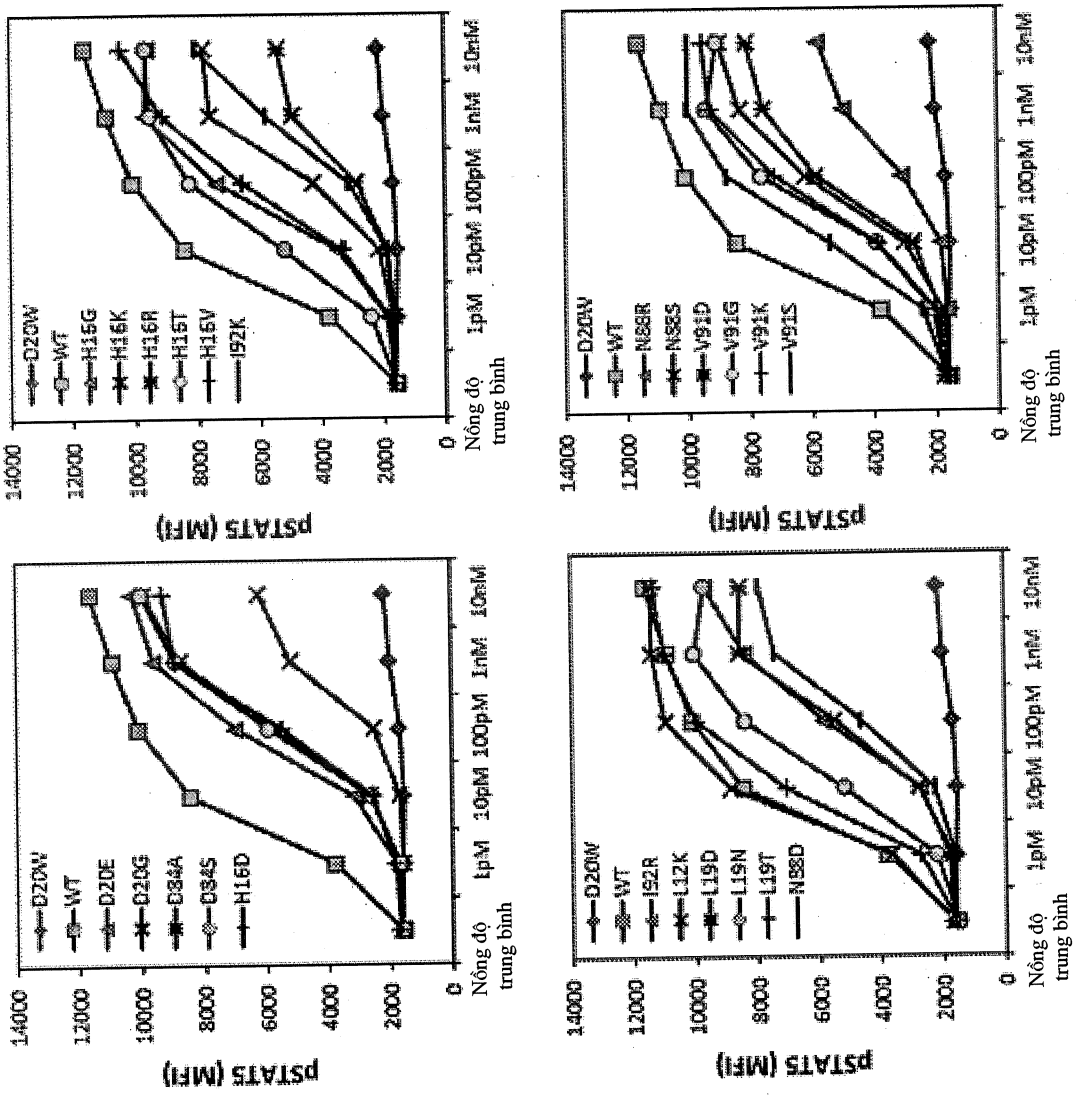
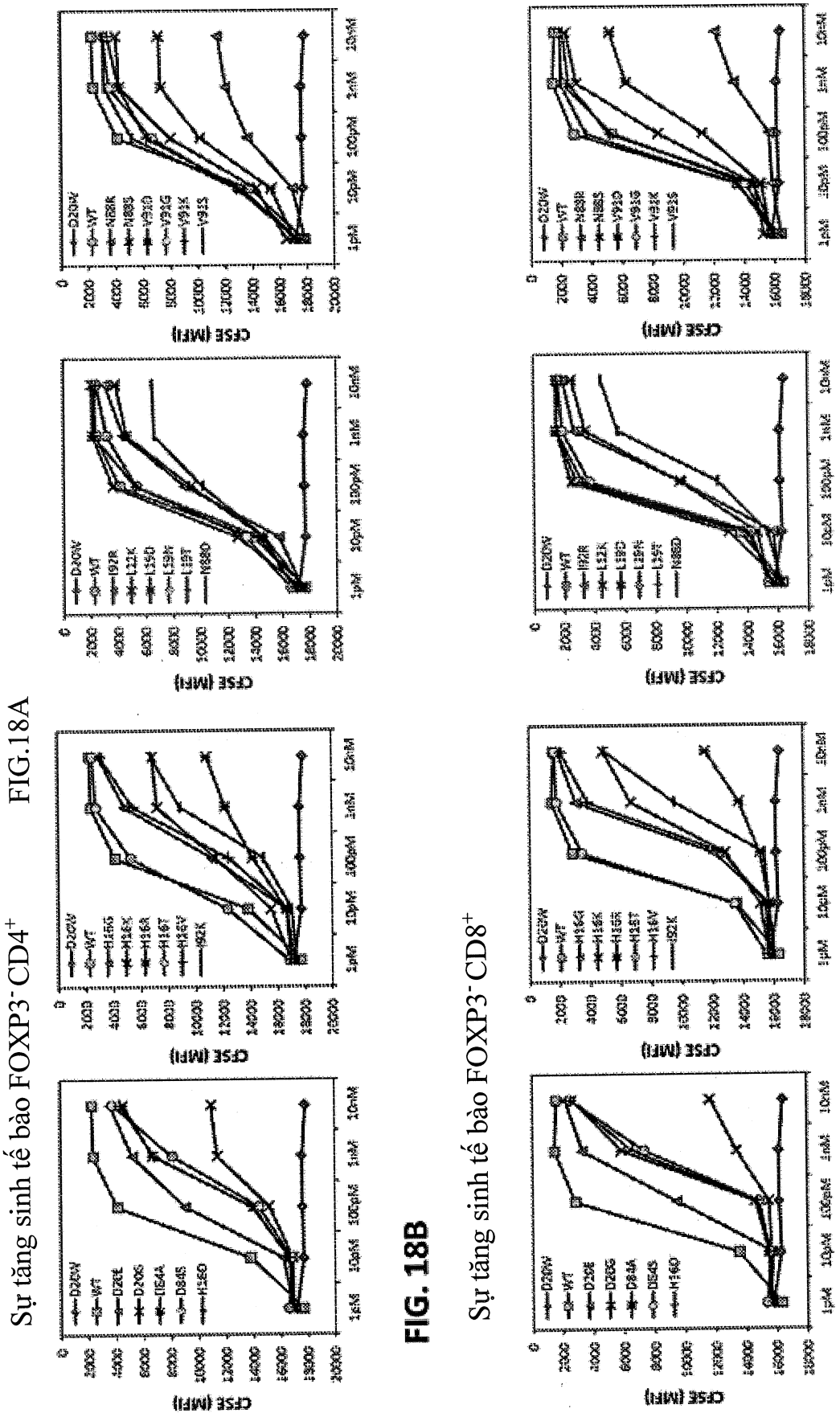

pSTAT5 (MFI)
Nồng độ trung bình
D20W
WT
D20E
D20G
D34A
D34S
H16D
H15G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM

FIG.17


Sự tăng sinh tế bào FOXP3- CD4+
FIG.18A
Sự tăng sinh tế bào FOXP3- CD8+
FIG. 18B
CFSE (MFI)

Sự tăng sinh tế bào FOXP3$^+$ HELIOS$^+$ CD4$^+$ **FIG.18C**

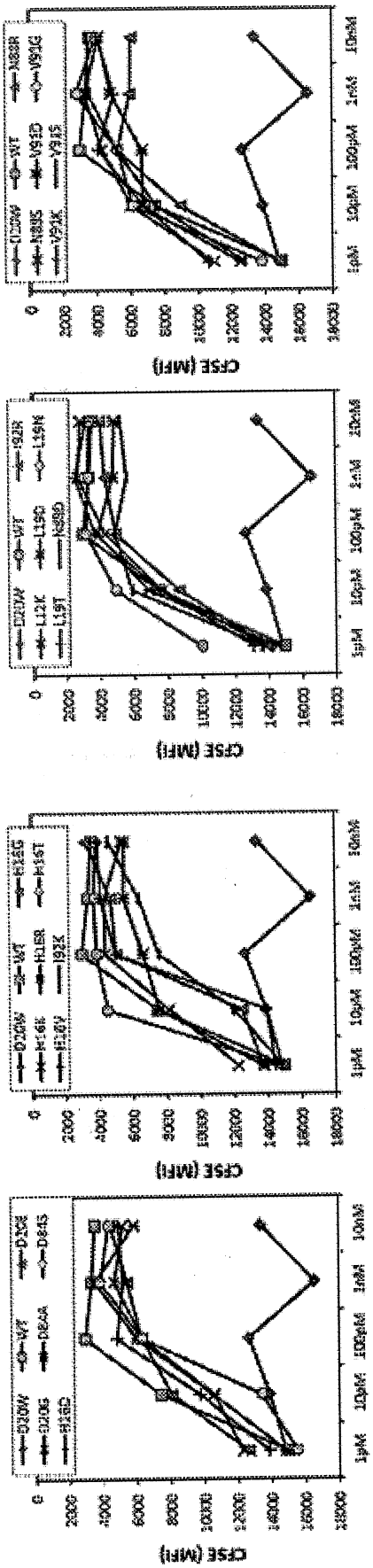
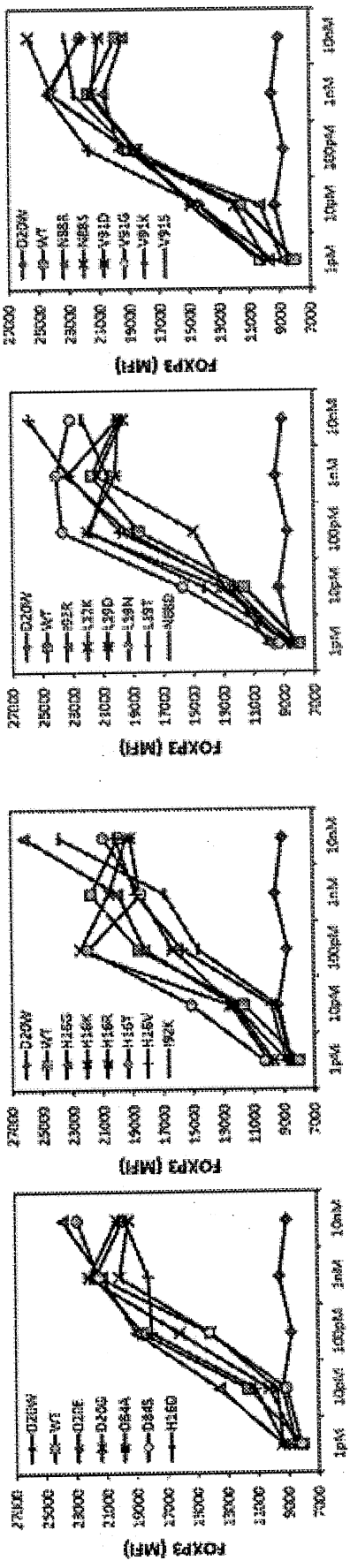


FIG. 18D

MFI FOXP3 ở tế bào FOXP3$^+$ HELIOS$^+$ CD4$^+$



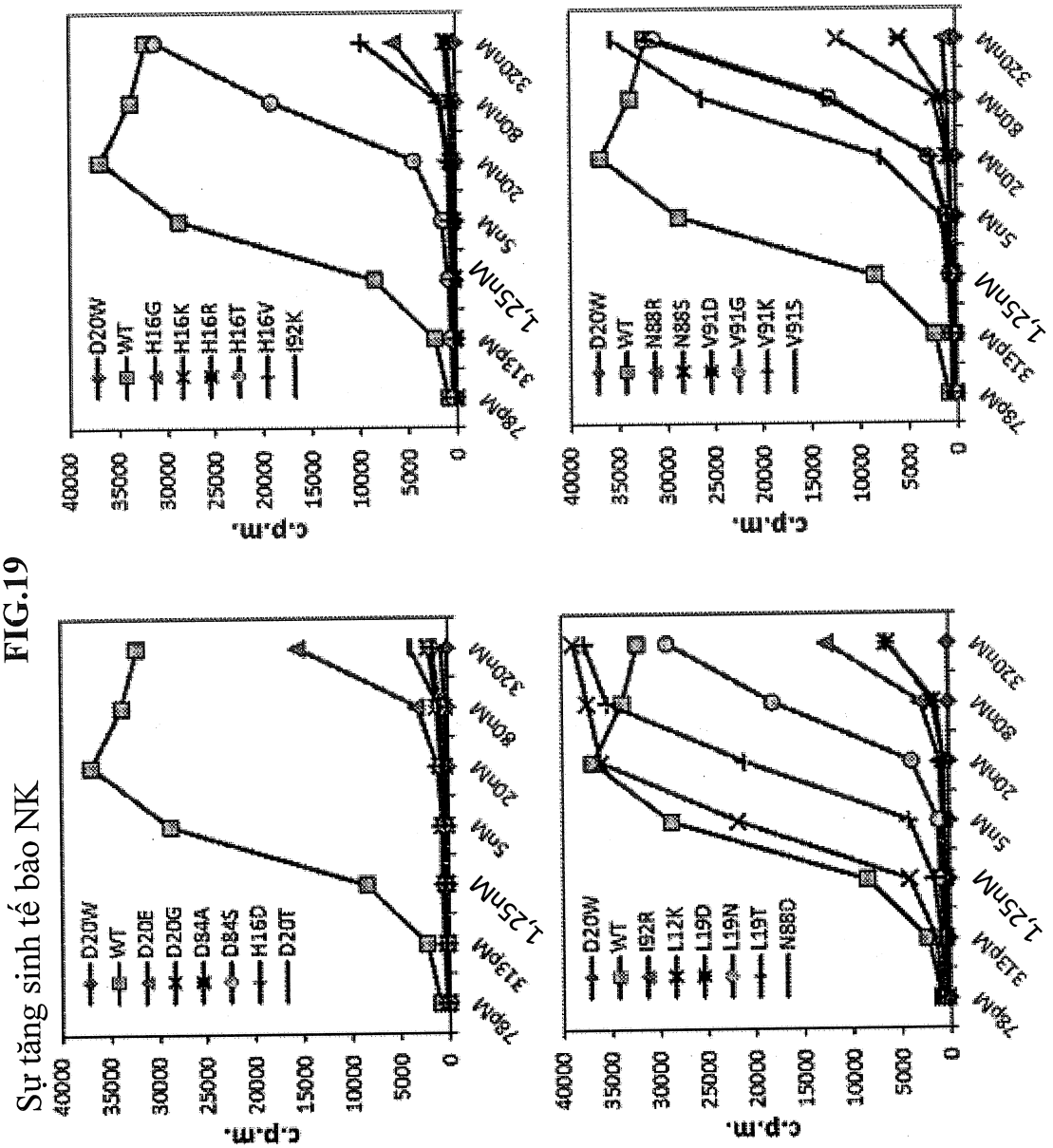

Sự tăng sinh tế bào NK
c.p.m.
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
78pM
313pM
1,25nM
5nM
20nM
80nM
320nM
D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20F
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D

FIG.19

FIG. 20A

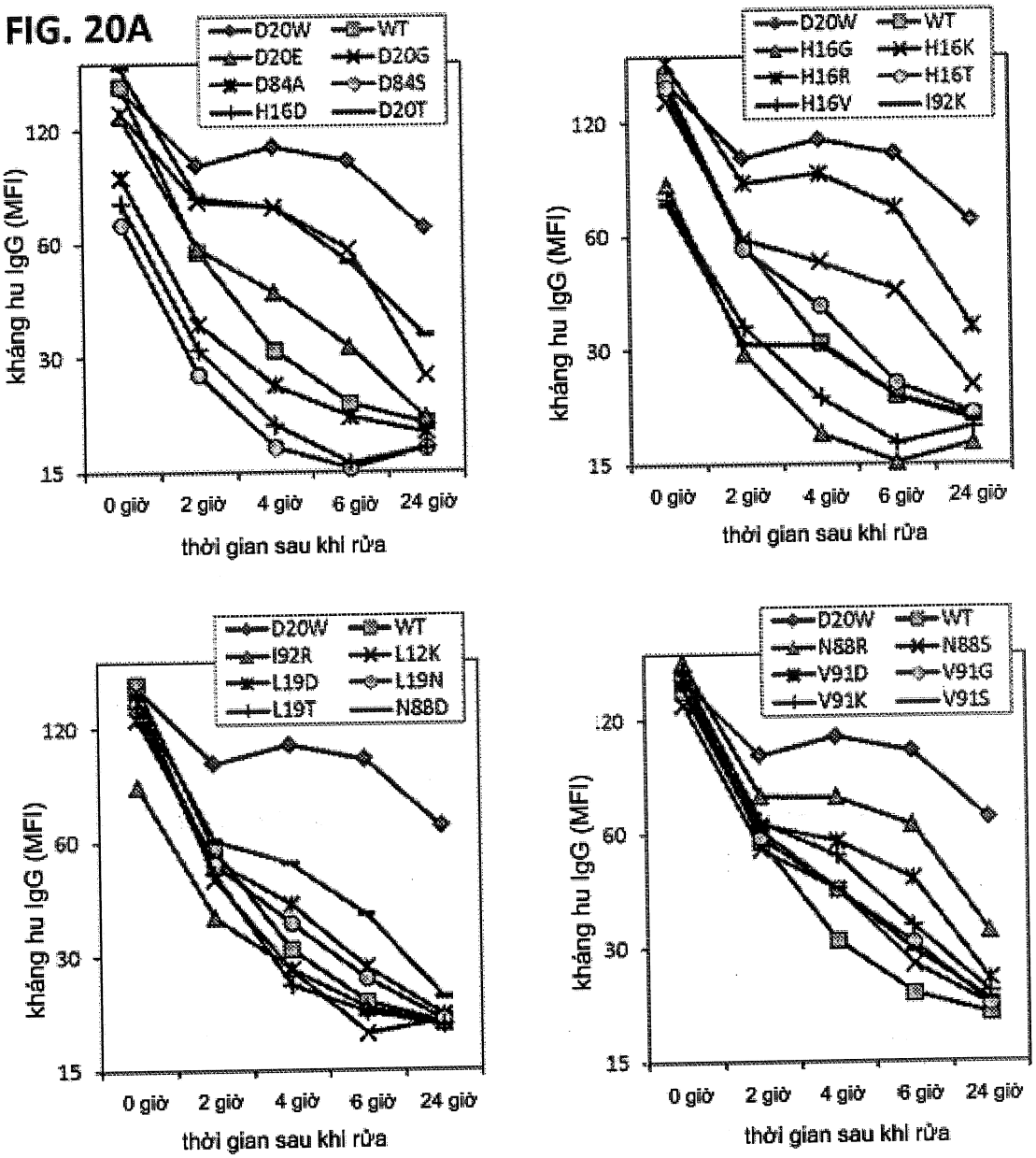


FIG. 20B tổng giá trị MFI hu IgG ở các thời điểm 4, 6, 24 giờ được lấy trung bình ở hai người cho

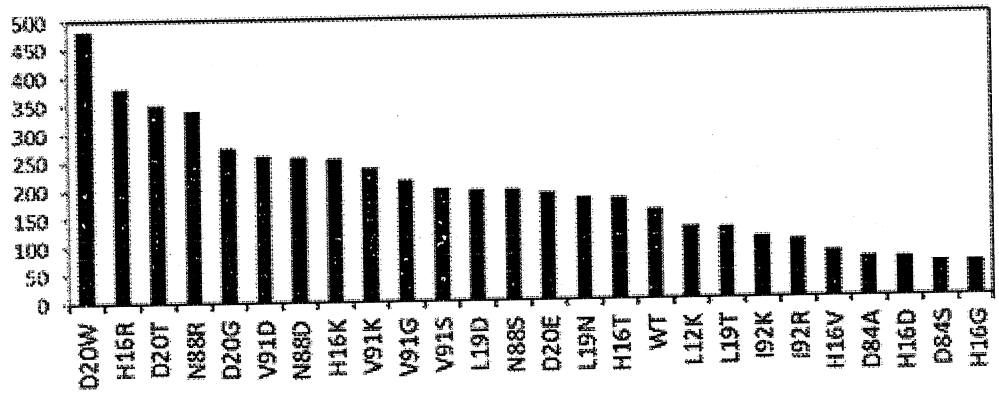
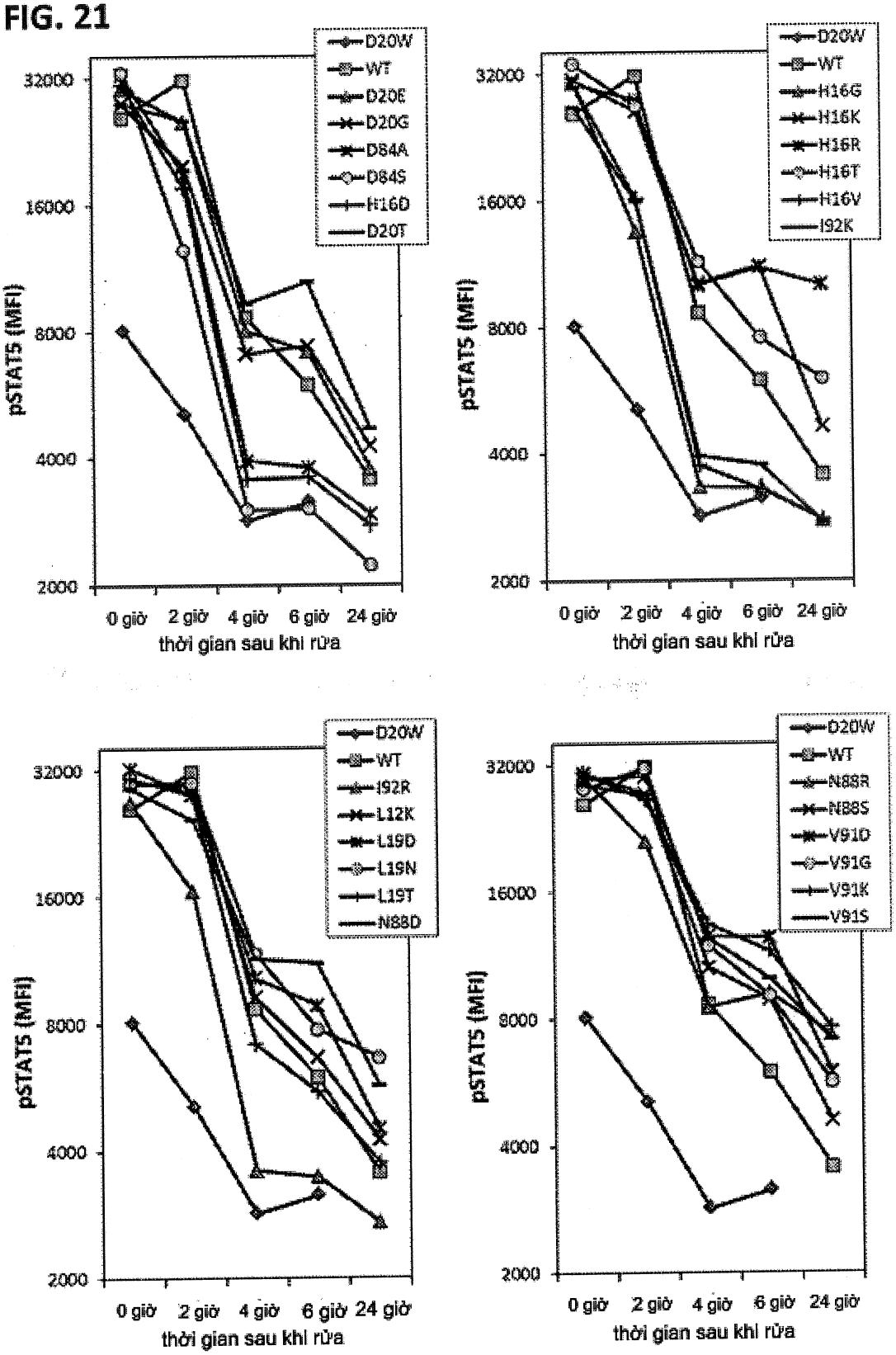


FIG. 21


D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 giờ
2 giờ
4 giờ
6 giờ
24 giờ
thời gian sau khi rửa
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
pSTAT5 (MFI)
thời gian sau khi rửa
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
pSTAT5 (MFI)
thời gian sau khi rửa
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
pSTAT5 (MFI)
thời gian sau khi rửa

34/111

FIG.22

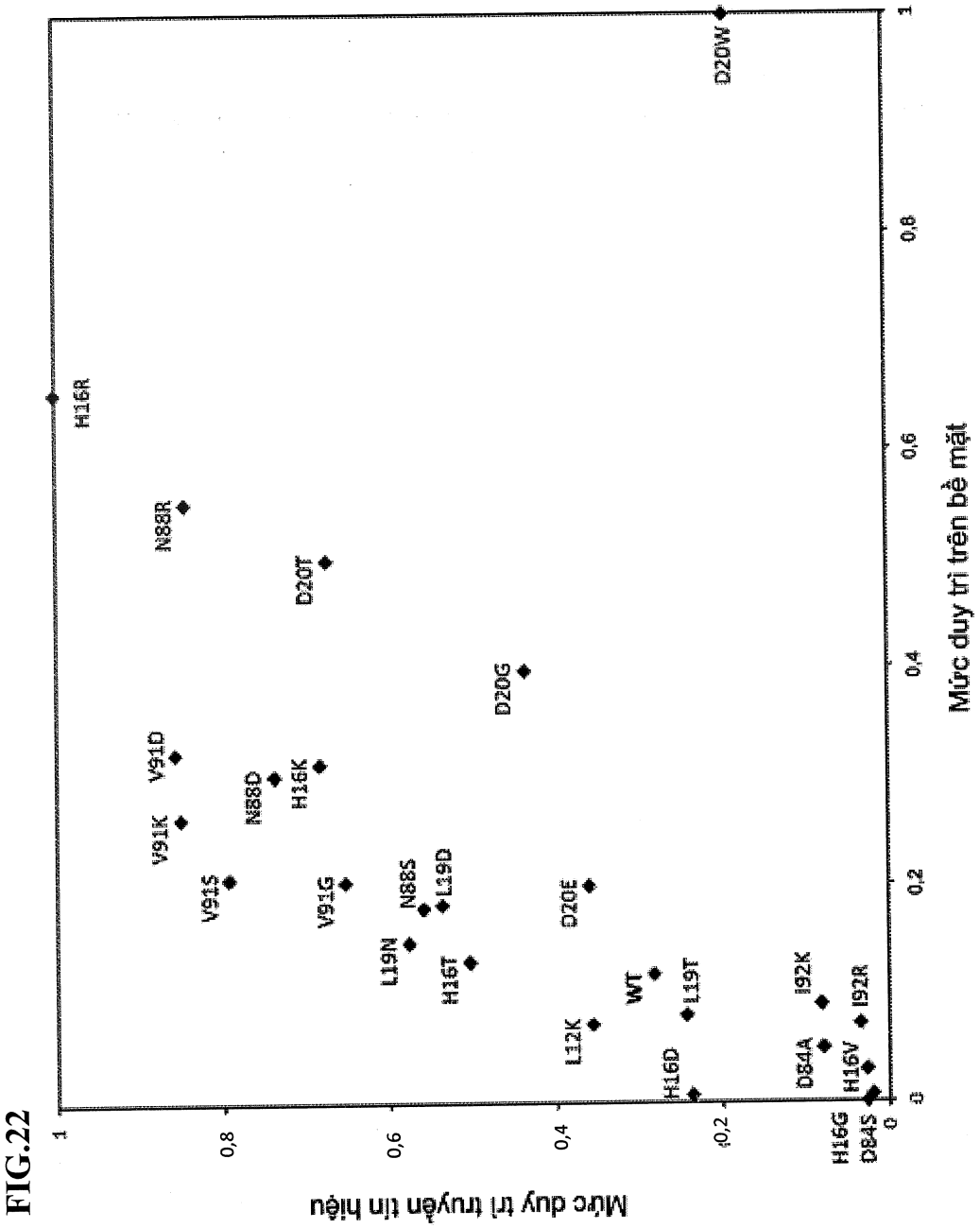

Mức duy trì truyền tín hiệu
Mức duy trì trên bề mặt
H16R
N88R
D20T
V91D
V91K
N88D
H16K
D20G
V91S
V91G
N88S
L19D
L19N
H16T
D20E
WT
L19T
L12K
H16D
I92K
D84A
H16V
I92R
H16G
D84S
D20W
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1

FIG. 23A

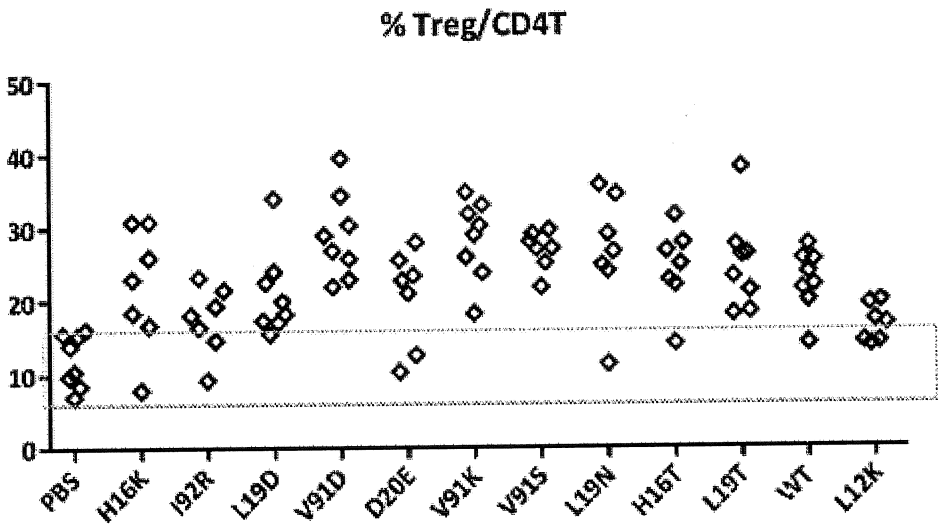


FIG. 23B

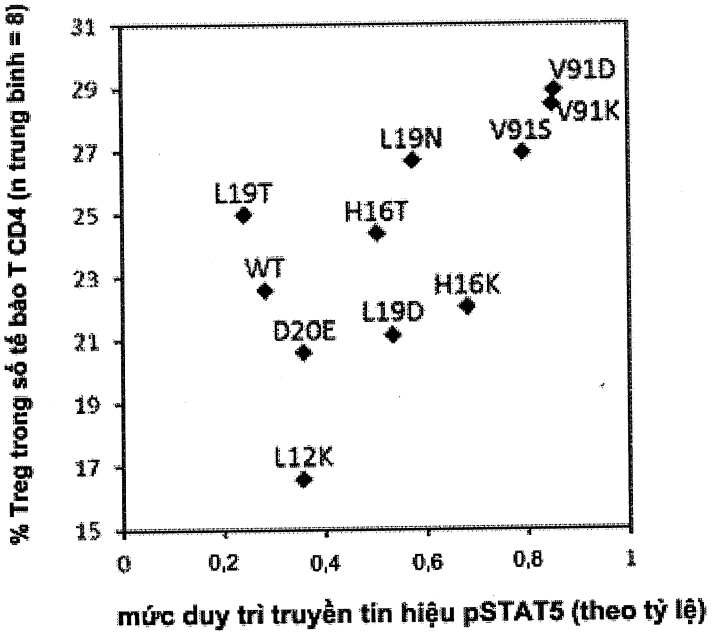


FIG. 24A Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQGQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQKQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQQQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQSQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24B IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(Q13G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLGLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLAHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLGHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24C IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEGLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEKLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24D IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEMLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLERLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLESLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24E IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLETLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEVLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16Y, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEYLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24F IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLEDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLGDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24G IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLRDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLSDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLTDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLVDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24H IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLELQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20F, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLGLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24I IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLWLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(M23R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQRILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLAPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLGPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24J IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLSPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLTPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRALISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRELISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24K IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRGLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84I, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRILISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRMLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRQLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24L IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRTLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(S87R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24M IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISEINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88F, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISFINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24N IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISMINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISVINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISWINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 240 IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINDIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINGIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINSIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 24P IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVRVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E95G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLGLK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIG. 25A

Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaGGGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaAAGcaatt

FIG. 25B

ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L12Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaCAGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L12S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc

FIG. 25C

acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaTCGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(Q13G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgGGAtt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25D

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGGGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25E

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gTCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25F

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGCCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25G

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcactttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAAGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25H

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcggctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagATGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25I

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagCGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25J

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagACCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25K

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGTCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16Y, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25L

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagTACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25M

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGAGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25N

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25O

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgAATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgCGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25P

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgTCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgACGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25Q

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGTGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg

FIG. 25R

tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGCCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGAGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25S

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTTCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcactttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGGCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25T

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTGGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(M23R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25U

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaAGGatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25V

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
GGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcactttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25W

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgT
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(R81T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgA
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25X

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGCCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25Y

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84I, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25Z

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25AA

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25BB

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggAGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25CC

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggACCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(S87R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatcCGCaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25DD

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGCTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGAGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25EE

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIG. 25FF

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccATGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIG. 25GG

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccAGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG. 25HH

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(N88W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTGGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt

FIG. 25II

ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGATatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGAGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg

FIG. 25JJ

tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGGGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactactttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(V91S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatTCGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactactttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat

FIG. 25KK

cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(I92K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAAGgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(I92R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg

FIG. 25LL

gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAGAgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E95G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttgGGGttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIG.26 Các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ

```
                FR1                 CDR1            FR2             CDR2            FR3                 CDR3        FR4
9D6   DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLDSDEGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYTLSYRASGVPDRFSGTGSDTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIEFFLTFGGGIKVEIKR
2C3   EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSFSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKR
14C9  DIVLTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSHHLIHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFTGSGTGTDFTLKISRVEAGDVGVYYCMQTTQFPTPGQGTKVEIKR
8B12  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQNLVQSDGNTYLSWLHQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCMQTTQFPTPGQGTKVEIKR
16A4  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQILVNSDGNTYLSWLHQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTPGQGTKVEIKR
16E1  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGNTYLSWLHQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTPGQGTKVEIKR
13A1  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSHSLVHSDGHTYLSWLQQRPGQPPRLLLYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTPGQGTKVEIKR
8F10  DIAMSQSPLSLPVTPGEPASMSCRSSQSLLHSNGFNYLDWYLQKPGQSPQVLIHLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR
12C4  DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGFNYLDWFLQKPGQSPQPLIYLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR
9B12  DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGFNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTRLEIKR
3H5   DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVNIDGSTHLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
18A6  EIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVQSDGITYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTKVEIKR
10A6  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVNSDGNTYLNWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTKVEIKR
10H7  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSHNLVRSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVGAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTRLEIKR
15A10 NIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVQTDGNTYLSWLQQRPGQPPRPLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTSQFPTFGGGTKVEIKR
12D2  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSHNLIHSDGNTYLSWLHQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQVTQFPTFGGGTKVEIKR
9B10  DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSHNLLHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYEISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQVTQFPTFGGGTKVEIKR
17D3  EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKR
15G11 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSRYLAWYQQKPGQAPRLLIHGPFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGNSSITFGQGTRLEIKR
14D7  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISSYLNWYQQKPGKAPKVLIYAASSFQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHYIPRTFGQGTKVEIKR
18F3  SYELTQPPSVSVSPGQTARIACSGDALPRKFAYWYQQKSGQAPVLVISEDSRRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCFSTDSSANHRVFGGGTKLTVLG
17D9  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYQQKPGKAPERLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIGSLQPEDFTTYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEIKR
21F8  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYIATSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHISYPWTFGQGTKVEIKR
22B9  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIKR
21D10 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYYVVSSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRSFGQGTKLEIRR
14A6  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDDLGWYQQKPGKAPQRLIYSASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSFPRSFGQGTQLEIKR
11D6  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIEHDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASTLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSFPRSFGQGTQLEIKR
10A9  DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSTQSLLDGDDGNTLLDWYLQKPGQSPQLLIYTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLEFFLTFGGGIKVEIKR
16E3  DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLDSDEGNTFLDWYLQKPGQPPQLLIYTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIEFFLTFGGGIKVEIKR
14G7  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSETDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYENLPTTFGPGTKVDIKR
5H3   SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPRQYAYWYQQKPGQAPMLVIYKDSERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVVFGGGTKLTVLG
2B12  SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPRKYAYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDSSGNHYVFGTGTKVTVLG
26H7  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKFLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFFFTISNLQPEDIATYFCQQDDNLPFTFGPGTKVDIKR
26C12 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATFYCQQYDNLPFTFGPGTKVDIKR
2H11  SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPRKFAYWYQQKSGQAPVLVIYEDRKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGDHVVFGGGTKLTVLG
18H9  DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLVWYQQKPGKPPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDFATYYCQQALSFPWTFGPGTKVEVKR
```

FIG. 27A

trình tự axit nucleic của chuỗi nhẹ

9D6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGAGGGAAACACCTATTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCACTGGGTCAGACACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

2C3

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTTTTAGCAGCAGCTACTTAGTCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14C9

GATATTGTGCTGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATCACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCACTGGCAGTGGGACAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGGGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

8B12

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCAAAACCTCGTTCAAAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTTCTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGTT
CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIG. 27B

16A4

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAATCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

16E1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

13A1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCACAGCCTCGTACACAGTGATGGACACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTACTTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

8F10

GATATTGCGATGAGTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATGTCATGCAGGTCTA
GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGGT
CCTGATCCATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT
ACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIG. 27C

12C4

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTACATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTTCCTGCAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCCC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

9B12

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

3H5

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATATCCTGCAGGTCCAG
TCAAAGCCTCGTAAACATTGATGGAAGTACCCACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTCCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

18A6

GAAATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTTCAGAGTGATGGAATCACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIG. 27D

10A6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

10H7

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCACAACCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGGAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACGCGACTGGAGATTAAACGA

15A10

AATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACAAACTGATGGAAACACATATTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACC
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTTTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTAACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

12D2

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAGGTCTAG
TCATAACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCGGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTTCACAGTTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIG. 27E

9B10

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATAACCTCCTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATGAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

17D3

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

15G11

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGTAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCCATG
GTCCATTCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAATTCATCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAACGA

14D7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGACCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTCCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTCACTATATCCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIG. 27F

18F3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCGCCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTCTGAGGACA
GCAGACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTTCTCAACAGACAGCAGTGCTAATCATAGGGTATTCGGCG
GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

17D9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCG
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTACAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAACGA

21F8

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATATTG
CAACCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

22B9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATCAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIG. 27G

21D10

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
TATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

14A6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTGGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCCCCTCAGCGCCTGATCTATTCTG
CATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCGCAGTTTTGGCCAGGG
GACCAAGCTGGAGATCAGACGA

11D6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTGAACATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCACTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAG
CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTTCCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGA
CCCAGCTGGAGATCAAACGA

10A9

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAC
TCAGAGCCTCTTGGATGGTGATGATGGAAACACCCTTTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTTTAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIG. 27H

16E3

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTGGATAGTGATGAAGGAAACACCTTTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14G7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGAGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

5H3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTATGCTGGTGATATATAAAGAC
AGTGAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGT
GGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

2B12

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGCAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGACGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGCAGTGGTAATCATTATGTCTTCGGAA
CTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT

FIG. 27I

26H7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTTTTTTCACCATCAGC
AACCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACAGGATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

26C12

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATTTTACTGTCAACAGTATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

2H11

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGGAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGT
GGGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACCGCAGTGGTGATCATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

18H9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA
GTCAGGGTATTAGCAACTGGTTAGTCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGCCTGCAGACTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTCTCAGTTTCCCGTGGACGTTCGGCCCAGGGA
CCAAGGTGGAAGTCAAACGA

FIG.28 Các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng

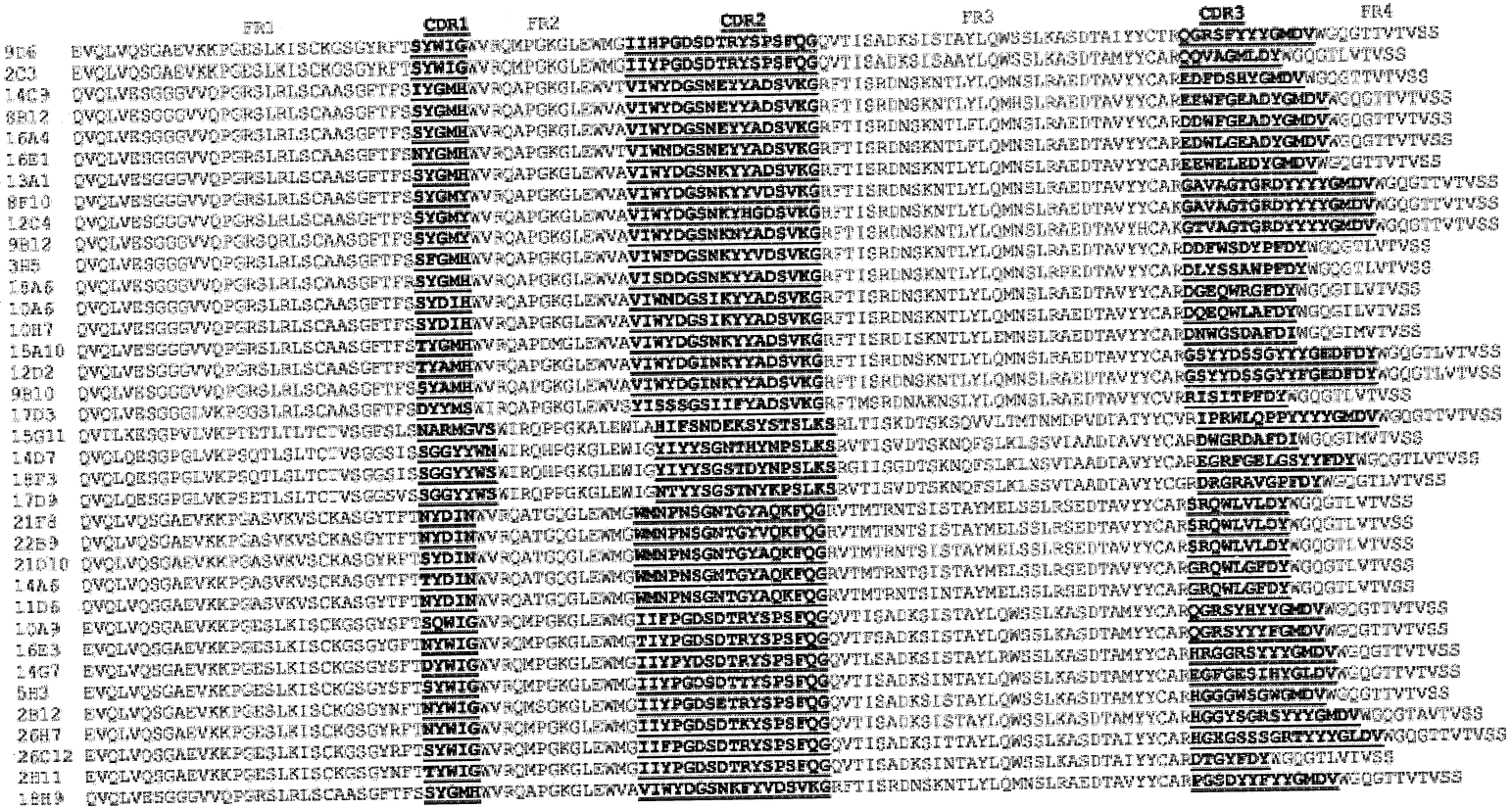


FIG.28 Các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng

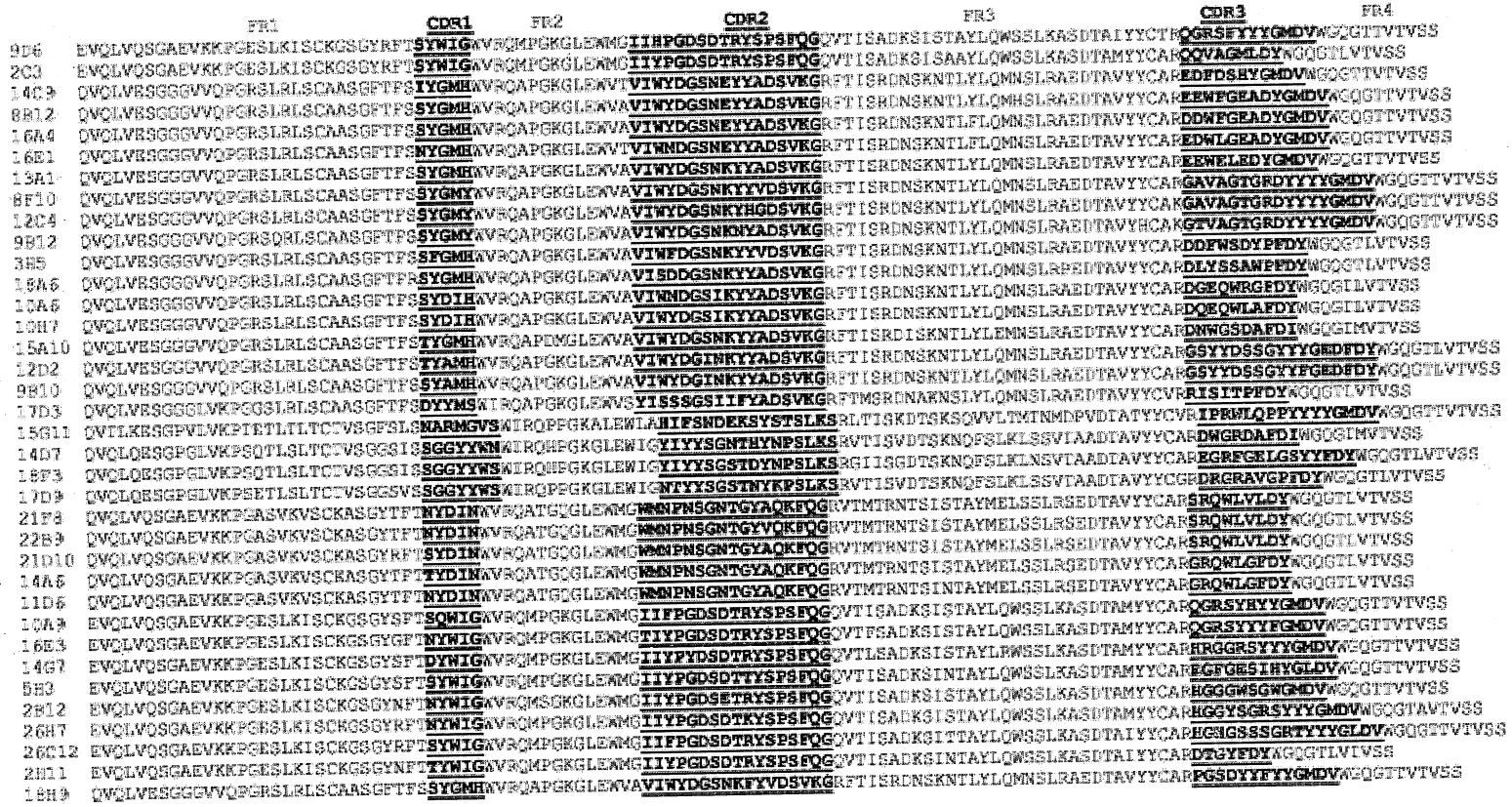


FIG. 29A

Các trình tự axit nucleic của chuỗi nặng

9D6

GAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCCATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACTGCCATATATTACTGTACGAGACAGGGT
AGAAGCTTCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2C3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCGCCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAACAA
GTGGCTGGTATGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14C9

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTATTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGA
CTTCGACTCCCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTACAAATGCACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAGA
ATGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 29B

16A4

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCAGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGA
TTGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

16E1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGAATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGAT
TGGCTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

13A1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG
AGTGGGAGCTAGAGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8F10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

FIG. 29C

12C4

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACGTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACCATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

9B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCAGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTTAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCACTGTGCGAAAGGAACA
GTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCT
TCA

3H5

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATTTGGTTTGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGGGACGAT
TTTTGGAGTGATTATCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18A6

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATCAGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGACCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTC
TATAGCAGTGCCTGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 29D

10A6

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGAATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGG
GGAGCAGTGGCGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10H7

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAG
GAGCAGTGGCTGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15A10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGACATGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACATTTCC
AAGAACACGCTGTATCTGGAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACAA
CTGGGGATCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

12D2

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

FIG. 29E

9B10

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTCGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

17D3

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATAC
ATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATTTTTTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGGGACAACGCCA
AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGTGAGAAGGATTA
GTATAACCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15G11

CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTG
GGTTCTCACTCAGCAATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTG
CACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGACACCTCC
AAAAGCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACGGATACCGA
GATGGCTACAACCCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14D7

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGATTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACT
GGGGACGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

FIG. 29F

18F3

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCG
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTATAGTGGGAGCACCGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGGTATCATATCAGGAGACAC
GTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
GGGGAGGTTCGGGGAGTTAGGCTCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

17D9

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGAT
TGGGAATACCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGAC
CGGGGTAGAGCAGTGGGTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

21F8

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

22B9

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGTACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 29G

21D10

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACAGGTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT
GGATGAACCCAAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACC
TCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGT
AGGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14A6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCACTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTAAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

11D6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAATAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10A9

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCCAGTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGACAGGGT
AGAAGTTACCACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 29H

16E3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACGGCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
CCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCTTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGGGT
AGAAGTTACTACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14G7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCGACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTTATGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCCTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCGGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATCGG
GGGGGGAGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

5H3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTAGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCACATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGAGGGT
TTCGGGGAGTCTATTCACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2B12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAATTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGTCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGAA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGAAACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTC
CATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGG
AGGGGGATGGAGTGGTTGGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 29I

26H7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAAATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGTACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGGT
GGATATAGTGGCCGTTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

26C12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCACCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATCTATTACTGTGCGCGACATGGG
CATGGCAGCTCGTCCGGGCGGACCTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

2H11

GAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAACTTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATTTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACAGCCATTTATTACTGTGCGAGAGACACA
GGATACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18H9

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACCCGG
GTCCGATTACTACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

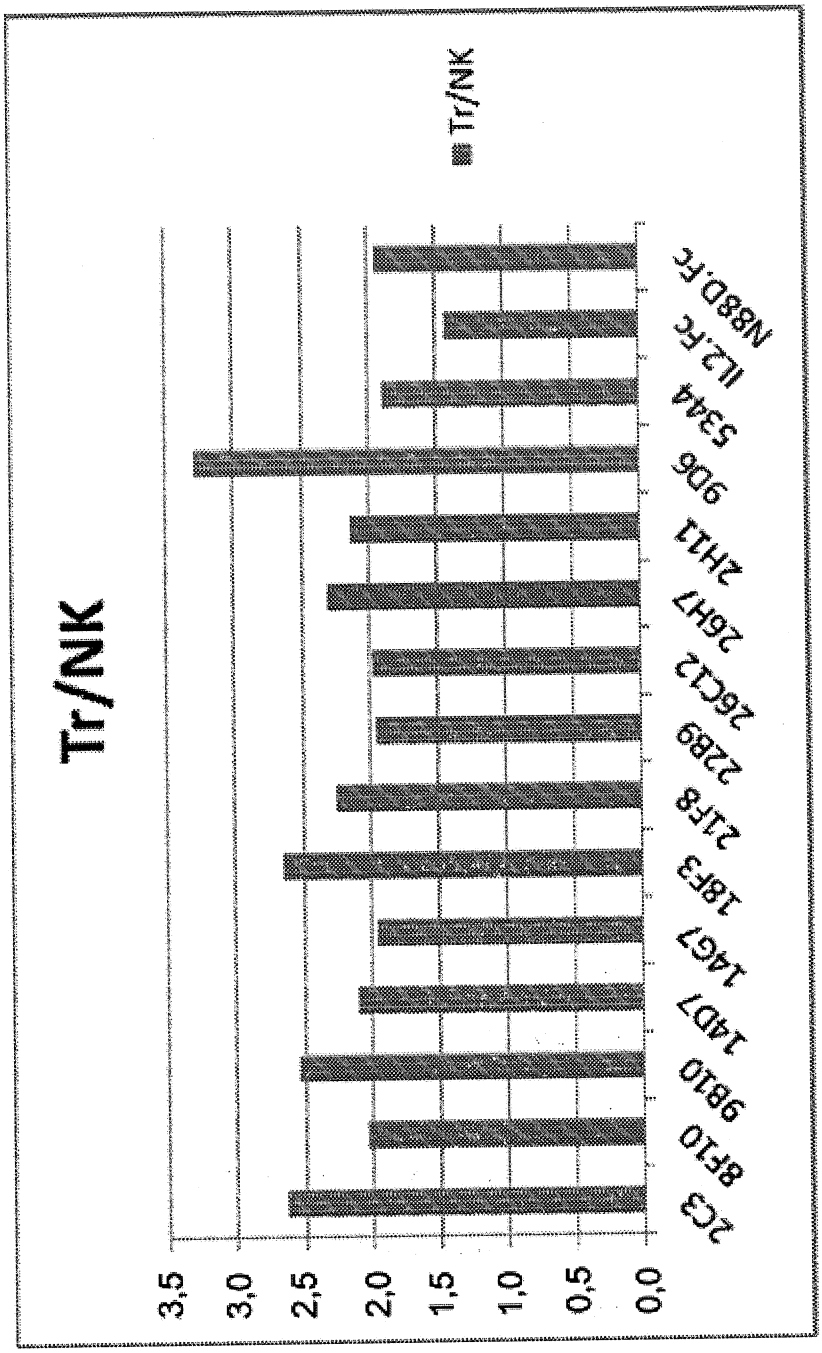

Tr/NK
Tr/NK
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
2C3
8F10
9B10
14D7
14G7
18F3
21F8
22B9
26C12
26H7
2H11
9D6
53A4
IL2.Fc
N88D.Fc

FIG. 30